

ДВЕ ПАНДЕМИИ XXI ВЕКА: COVID-19 И СВИНОЙ ГРИПП – 2009

Ильичева Т.Н.

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора,
р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия
ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный университет», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Представлен краткий аналитический обзор, посвященный распространению, этиологии, патогенезу, профилактике и лечению заболеваний COVID-19 и свиного гриппа, вызвавших пандемии в XXI веке. Обе пандемии вызваны респираторными вирусами, но относящимися к разным семействам, *Coronaviridae* (SARS-CoV-2) и *Orthomyxoviridae* (вирус гриппа A(H1N1)pdm09). Чаше входными воротами обоих патогенов являются эпителиальные клетки верхних дыхательных путей. Иногда эти вирусы инфицируют эпителий кишечного тракта. Поскольку симптомы гриппа и COVID-19 схожи, постановка диагноза должна обязательно базироваться на результатах лабораторных анализов, в первую очередь данных ПЦР о наличии РНК вируса в клиническом материале. Описаны различия и сходство в иммунопатогенезе заболеваний. Указываются основные, на взгляд автора, особенности в протекании пандемий, вызванных коронавирусом SARS-CoV-2 и вирусом гриппа A(H1N1)pdm09. Наличие гриппозной вакцины и этиотропных химиопрепаратов, а также предсуществующего иммунитета к вирусу гриппа у пожилых людей в 2009 году оказали существенное влияние на заболеваемость и смертность во время пандемии гриппа. Наличие антител к вирусу A(H1N1)pdm09 в сыворотках пожилых людей до начала пандемии объясняется тем, что вирус A(H1N1), циркулировавший до 1957 года, по антигенным свойствам был похож на вирус A/California/07/09 (H1N1)pdm09. В связи с этим заболеваемость и смертность среди людей старше 65 лет (основная группа риска) была низкой, а чаще болели дети и молодые взрослые. Ситуация с COVID-19 противоположная: смертность значительно выше среди пожилого населения, дети и молодые взрослые, как правило, переносят инфекцию бессимптомно или в легкой форме. Высказывается предположение о наличии иммунитета к вирусу SARS-CoV-2 у жителей Юго-Восточной Азии: возможно, коронавирусы, по антигенным свойствам подобные пандемическому, циркулировали в этом регионе, бессимптомно инфицируя людей, пока один или несколько вирусных вариантов не стали причиной тяжелого заболевания, вызвав вспышку COVID-19 в Ухани.

Ключевые слова: пандемия, SARS-CoV-2, COVID-19, вирус гриппа A(H1N1)pdm09, иммунопатогенез, предсуществующий иммунитет

Адрес для переписки:

Ильичева Татьяна Николаевна
ФБУН «Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии „Вектор“»
630559, Россия, Новосибирская обл., р. п. Кольцово,
пр. Академика Сандахчиева, 37, кв. 50.
Тел.: 8 (913) 794-91-30.
E-mail: ilyichev@mail.ru, ilyicheva_tn@vector.nsc.ru

Address for correspondence:

Ilyicheva Tatyana N.
“Vector” State Research Center of Virology and Biotechnology
630559, Russian Federation, Novosibirsk Region, Koltsovo,
Acad. Sandakhchiev ave., 37, apt 50.
Phone: 7 (913) 794-91-30.
E-mail: ilyichev@mail.ru, ilyicheva_tn@vector.nsc.ru

Образец цитирования:

Т.Н. Ильичева «Две пандемии XXI века: COVID-19
и свиной грипп – 2009» // Медицинская иммунология,
2020. Т. 22, № 6. С. 1035-1044.
doi: 10.15789/1563-0625-TPO-2048
© Ильичева Т.Н., 2020

For citation:

T.N. Ilyicheva “Two pandemics of the 21st century: COVID-19
and Swine flu of 2009”, *Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya*, 2020, Vol. 22, no. 6,
pp. 1035-1044. doi: 10.15789/1563-0625-TPO-2048
DOI: 10.15789/1563-0625-TPO-2048

TWO PANDEMICS OF THE 21ST CENTURY: COVID-19 AND SWINE FLU OF 2009

Ilyicheva T.N.

*“Vector” State Research Center of Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation*

Abstract. This brief analytical review is devoted to spreading, etiology, pathogenesis, prophylaxis, and treatment of COVID-19 and “swine flu” causing pandemics in the 21st century. Both pandemics were caused by respiratory viruses belonging to different families, i.e., *Coronaviridae* (SARS-CoV-2) and *Orthomyxoviridae* (influenza A(H1N1)pdm09 virus), respectively. In most cases, pathogens enter human organisms *via* epithelial cells of the upper airways. Sometimes, these viruses infect intestinal epithelium. Given that symptoms of influenza and COVID-19 are similar, its diagnostics should always be based on laboratory results, especially, PCR evidence for specific RNA presence in clinical material. The paper describes similarities and differences in immune pathogenesis of the diseases. The main characteristics of two pandemic courses caused by SARS-CoV-2 and influenza A(H1N1)pdm09 are revealed. The presence of influenza vaccine and etiotropic chemotherapeutic agents, as well as preexisting immunity to influenza virus among elderly people in 2009 had a significant influence on morbidity and mortality during the influenza pandemic. The presence of antibodies to A(H1N1)pdm09 virus in sera of elderly people before the pandemic can be explained by the fact that some antigenic properties of A(H1N1) virus which circulated before 1957 were similar to that of A/California/07/09 (H1N1)pdm09. Consequently, morbidity and mortality among people older than 65 (main risk group) were low, while children and young adults suffered more often. The opposite pattern is observed for COVID-19, since mortality among the elderly population is high, while the children and young adults have an asymptomatic or mild form of a disease. A suggestion is made that population in the South-East Asia may have immunity against SARS-CoV-2, since coronaviruses with antigenic features similar to the pandemic one could circulate in that region and infect population without evident symptoms, while one or several recent virus variants caused severe disease and COVID-19 outbreak in Wuhan.

Keywords: pandemic, SARS-CoV-2, COVID-19, A(H1N1)pdm09 influenza virus, immunopathogenesis, preexisting immunity

Хочу сразу признать, что некорректно сравнивать пандемию, закончившуюся 10 лет назад, которая прослежена, изучена, потери от которой подсчитаны и пересчитаны, с пандемией, которая на момент написания статьи еще даже не прошла пик заболеваемости в некоторых странах (апрель 2020). Тем не менее есть аспекты, которые все же можно и нужно рассмотреть.

Итак, COVID-19.

В декабре 2019 года несколько медицинских учреждений в китайском городе Ухань (провинция Хубэй) сообщили о пациентах с пневмонией [18]; клинические проявления напоминали симптомы тяжелого острого респираторного синдрома (SARS), заболевания, появившегося в 2002 г. в соседнем районе — провинции Гуандун, вызванного коронавирусом SARS-CoV [29]. 7 января 2020 года был выделен новый штамм коронавируса, названный SARS-CoV-2, который вызывает COVID-19 (коронавирусную болезнь 2019 года). В первых работах китайских исследователей было высказано предположение,

что передача вируса от животного человеку произошла на оптовом рынке морепродуктов «Хуанань» в конце ноября 2019 года [25]. В связи с этим 1 января 2020 года рынок был закрыт для предотвращения дальнейшего распространения патогена. Инфекция в провинции Хубэй быстро распространялась, пожилые люди (в возрасте > 60 лет) и люди с хроническими заболеваниями были особенно подвержены тяжелому течению болезни [36]. Ситуация вынудила китайское правительство ввести строгие карантинные меры в провинции Хубэй. Несмотря на принятые усилия по предотвращению распространения патогена, вирус проник в ряд провинций Китая и другие страны.

30 января Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала вспышку нового коронавируса чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. 11 марта 2020 года Президент ВОЗ объявил, что вспышка приобре-

ла характер пандемии (греч. πανδημία — весь народ) [37].

В России сразу отреагировали на опасность появления в стране новой инфекции. Особо надо отметить профессионализм санитарных служб и местных органов власти Дальневосточных регионов. Не дожидаясь особых рекомендаций сверху, в регионе начали вводить меры защиты населения в связи с ростом числа заразившихся новым коронавирусом в Китае. В Амурской области приостановили все образовательные, культурные обмены между Благовещенском и городами КНР. В Хабаровском крае приняты повышенные меры контроля в отношении рейсов из КНР и в пограничных пунктах пропуска. В Приморском крае после китайского Нового года провели проверки на предприятиях, где трудятся граждане КНР [1].

С 31 января из-за распространения коронавирусной инфекции COVID-19 была закрыта российско-китайская граница. С 31 января до 1 марта было приостановлено пассажирское железнодорожное сообщение с Китаем за исключением поезда Москва — Пекин. Маршрут поезда пролегает через Монголию, которая усилила санитарный контроль с 29 января. С 1 февраля было ограничено регулярное авиасообщение, кроме рейсов в Пекин, Шанхай, Гуанчжоу и Гонконг, выполняемых «Аэрофлотом». Все самолеты принимали в отдельно выделенном терминале F аэропорта Шереметьево, где пассажиров встречали сотрудники Роспотребнадзора [2].

31 января поступили сообщения о выявлении в России первых двух случаев заражения коронавирусом в Тюменской области и Забайкальском крае. Это были граждане КНР, у обоих была легкая форма заболевания [3]. Пациенты прошли курс лечения и были выписаны из больниц в середине февраля. До 10 марта в России было зафиксировано менее 20 случаев заражения новым коронавирусом.

В это же время стремительно развивалась эпидемия в странах Западной Европы и США.

В Германии (Бавария) первый случай заражения COVID-19 был подтвержден 27 января 2020 года. Сообщение о первом подтвержденном случае заражения за пределами Баварии появилось только 25 февраля 2020 года. Большинство случаев этого периода связано с поездками местных жителей в Италию, в частности на горнолыжные курорты. К 17 марта было принято решение о закрытии детских учебных заведений во всех федеральных землях Германии, а в Баварии 18 марта введен режим чрезвычайного положения [21].

В Италии первые случаи инфицирования были выявлены 31 января 2020 года у двух китайских

туристов, прибывших в Рим. 21 февраля было подтверждено 16 случаев COVID-19 в Ломбардии. 22 февраля было зафиксировано еще 60 случаев в северных регионах страны, в том числе несколько смертельных. Одиннадцать муниципалитетов на севере Италии были определены как эпицентры заражения и закрыты на карантин. Несмотря на это, уже в конце февраля Италия вышла на второе место в мире по количеству заражений (на первом месте оставался Китай). 9 марта 2020 года Италия продлила статус карантина и приняла более решительные меры для предотвращения распространения инфекции [27]. Эти меры включали общие ограничения на поездки, запрещение публичных мероприятий, закрытие школ и других учебных заведений, а также приостановление религиозных мероприятий, включая похороны и свадьбы.

В Испании первый случай заражения новым коронавирусом был зафиксирован 31 января 2020 года на острове Гомера (Канарские острова). Заболевшим стал турист из Германии. С 13 марта 2020 года случаи заболевания стали регистрироваться во всех 50 провинциях Испании [9].

Первые случаи заболевания в США выявлены 19 января 2020 года в штате Вашингтон у людей, вернувшихся из китайского города Ухань. 26 февраля в Северной Калифорнии был зарегистрирован первый в США случай заболевания, не связанный с посещением стран, неблагополучных по COVID-19. 16 марта 2020 года были закрыты школы и университеты, отменены выставки, музыкальные фестивали и концерты, спортивные соревнования и прочие публичные мероприятия. Тем не менее к 26 марта США вышли на первое место в мире по числу заболевших, опередив Китай и Италию [7].

В России с 3 марта во всех аэропортах, которые принимали рейсы из Италии, Ирана и Южной Кореи, был усилен санитарный контроль — все пассажиры этих рейсов, прежде чем покинуть борт самолета, должны были пройти обязательную проверку. 11 марта впервые начали серьезно ограничивать авиасообщение со странами Евросоюза, разрешив совершать полеты только «Аэрофлоту» и лишь в семь городов: Берлин, Мюнхен, Франкфурт-на-Майне, Мадрид, Париж и Рим. Однако к началу апреля в России было уже около 2,5 тысяч случаев заражения новым коронавирусом, преимущественно в Москве и Московской области (около 2 тыс.).

С 28 марта в России начали применять более строгие санитарные меры. Были закрыты учебные заведения, введены ограничения для торговых организаций, сферы услуг, а также огра-

ничения на посещение общественных мест, во многих регионах введен режим самоизоляции, а в Москве и Московской области начинают действовать еще более строгие, карантинные меры. В результате эпидемия нарастает плавно, в апреле прирост заболевших составляет 13-18% в сутки. Но что еще важнее, нет стремительного роста количества умерших от COVID-19 (стопкоронавирус.рф).

Патоген, вызвавший пандемию, был выделен и идентифицирован беспрецедентно быстро. Им оказался новый коронавирус, названный SARS-CoV-2, так как по своему строению он близок вирусу SARS-CoV, вызвавшему вспышку «атипичной пневмонии» в 2003 г. Оба патогена относятся к семейству *Coronaviridae*. Все известные коронавирусы (CoV) делятся на четыре рода, включая α -, β -, γ - и δ -CoV. Представители первых двух родов способны инфицировать млекопитающих, тогда как γ - и δ -CoV инфицируют преимущественно птиц. Ранее было известно о шести коронавирусах, которые способны инфицировать человека. Это HCoV-229E и HCoV-NL63 (оба α -CoV) и HCoV-NK41 и HCoV-OC43 (оба β -CoV), они вызывают легкие респираторные симптомы, сходные с простудой. Два других β -коронавируса, SARS-CoV и MERS-CoV, приводят к тяжелым и потенциально смертельным инфекциям дыхательных путей человека [14].

Как и другие респираторные вирусные инфекции, COVID-19 в основном распространяется воздушно-капельным путем, через аэрозоли, а также через загрязненные предметы и прямой контакт [44].

Однако Zhang и соавт. [46] обнаружили наличие SARS-CoV-2 в фекальных мазках и крови, что указывает на возможность множественных путей передачи, в том числе на фекально-оральную передачу. Так, белок ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который является рецептором для вирусов SARS-CoV и SARS-CoV-2 [26], в изобилии присутствует в альвеолярных эпителиальных клетках легких и энтероцитах тонкой кишки, в верхнем пищевод, печени и толстой кишке [45]. Инкубационный период заболевания составляет 1-14 дней, в основном 3-7 дней [34], и COVID-19 заразен в латентный период, по крайней мере, за 1-3 суток до начала клинических проявлений [12]. Общие клинические симптомы включают лихорадку, кашель, усталость, образование мокроты, одышку, боль в горле и головную боль. Кроме того, у части пациентов появляются желудочно-кишечные симптомы с диареей и рвотой. В нескольких работах указывалось, что выделение вирусной рибонуклеиновой кислоты

(РНК) в стуле обнаруживается дольше, чем в мазках из носоглотки [18]. У большинства взрослых и детей с инфекцией SARS-CoV-2 наблюдаются легкие гриппоподобные симптомы, у некоторых пациентов развивается пневмония с характерными изменениями, фиксируемыми компьютерной томографией грудной клетки (эффект «матового стекла»). У небольшого процента больных резко наступает критическое состояние и быстро развивается острый респираторный дистресс-синдром, дыхательная недостаточность, полиорганная недостаточность, септический шок, трудно поддающийся коррекции метаболический ацидоз, что может привести к смертельному исходу. Чаще всего тяжелое течение болезни наблюдается у пожилых людей и пациентов с хроническими заболеваниями (гипертонией, хронической обструктивной болезнью легких, диабетом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хроническими заболеваниями печени и почек, иммунодефицитами) [7, 16].

По результатам лабораторных исследований большинство пациентов имели нормальное или пониженное количество лейкоцитов [15]. Но у пациентов с тяжелым состоянием количество лимфоцитов снижалось существенно, а количество нейтрофилов, D-димер, уровень мочевины в крови и уровень креатинина были значительно выше нормы. Кроме того, в качестве основного фактора патогенеза COVID-19 наблюдался так называемый «цитокиновый шторм», или синдром высвобождения цитокинов, когда резко повышается уровень факторов воспаления (интерлейкин-2, интерлейкин-7, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли- α и др.) [31].

Пандемия гриппа A(H1N1) pdm09

Вернемся на одиннадцать лет назад, когда началась первая пандемия нового века. Пандемия гриппа — эпидемия, характеризующаяся распространением по всему миру инфекционного заболевания, вызванного новым вирусом гриппа, к которому большинство людей не имеет иммунитета [38].

Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*, которое содержит РНК-вирусы с негативным геномом и состоит из семи родов: α -, β -, γ - и δ -инфлюэнцавирусы (соответствующие родам А, В, С, D прежней таксономии семейства), а также родов *Isavirus*, *Quarantivirus*, *Thogotovirus*. Геном сегментирован, представлен однонитевыми сегментами РНК отрицательной полярности. Транскрипция и репликация генома происходит в ядре зараженной клетки [20, 28].

Вирусы гриппа А наиболее широко распространены в природе. Кроме человека они инфици-

цируют птиц, свиней, лошадей, морских млекопитающих, летучих мышей и некоторых других животных. Вирусы гриппа А подразделяют на подтипы на основе строения двух поверхностных белков: гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Существует 18 различных подтипов гемагглютинина и 11 различных подтипов нейраминидазы: Н1-Н18 и N1-N11 соответственно [35, 43].

Пандемия 2009 года, вызванная вирусом гриппа А, началась, как и прежде, неожиданно, хотя к ней готовились все предыдущее десятилетие. Эпидемиологические данные указывают, что вспышка гриппоподобного заболевания началась в мексиканском городе Ла Глория, штат Веракруз, в середине февраля 2009 года [10]. В начале апреля органы здравоохранения Мексики, проанализировав большое число пневмоний и гриппоподобных заболеваний, информировали региональное представительство ВОЗ о вспышке гриппоподобного заболевания неясной этиологии. К этому времени заболевание появилось в Калифорнии на границе с Мексикой. Вирус распространялся по планете с такой быстротой, что 11 июня 2009 года ВОЗ официально объявила первую пандемию гриппа в XXI в. [39]. К тому времени насчитывалось 30 000 подтвержденных случаев заболевания в 74 странах. Антигенно пандемический вирус A(H1N1)pdm09 был подобен классическому свиному вирусу и тройному реассортантному вирусу свиней A(H1N1), имевшему генетический материал вирусов гриппа птиц и человека. В то же время практически не было серологического перекреста пандемического вируса с вирусом сезонного гриппа A(H1N1), вызывавшего сезонные эпидемии в 1978–2008 гг.

В России первый случай заболевания, вызванного пандемическим вирусом гриппа, был зарегистрирован 18 мая 2009 года у туриста, вернувшегося из США [4]. В июле появились лабораторно подтвержденные случаи заболевания людей в Екатеринбурге, Томске, Барнауле и Владивостоке.

До осени 2009 года в России обнаруживали вирус преимущественно у людей, вернувшихся из-за границы или тесно с ними контактировавших. Во время первой волны пандемии течение болезни было относительно мягким и заканчивалось полным выздоровлением. С октября 2009 года начали выявлять пандемический вирус гриппа у пациентов, которые не имели прямого контакта с людьми, вернувшимися из-за границы; появились тяжелые случаи заболевания, иногда с летальным исходом. С этого времени во многих регионах России зафиксированы заболевания людей с тяжелым течением болезни [5, 19].

В 2010 г. заболеваемость гриппом A(H1N1)pdm09 во всем мире пошла на спад, и 10 августа 2010 года ВОЗ объявила об окончании пандемии [40].

Клинические проявления пандемического гриппа обычно включали один или более из следующих симптомов: лихорадка и озноб, кашель, боль в горле, миалгия, головная боль и усталость. При вспышке 2009 года отмечалась более высокая распространенность диареи и рвоты, чем обычно наблюдается при сезонном гриппе. Одышка, боль в груди, спутанность сознания или сильная рвота часто были признаками тяжелого течения заболевания, требовавшего госпитализации [41].

Пандемический вирус A(H1N1)pdm09 имеет тропизм не только к эпителиальным клеткам трахеи и бронхов, но также к пневмоцитам типа 1 и 2, что может привести к денудации эпителиальных слоев [13]. Вследствие этого тяжелое течение болезни могло приводить к острому респираторному дистресс-синдрому, включая трахеобронхиальное повреждение, альвеолярное кровоизлияние и диффузное альвеолярное повреждение. Избыточная экспрессия провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6 и интерферон- γ , а также нарушение альвеолярного эпителиального барьера могли привести к устойчивому системному воспалительному ответу, связанному с дисфункцией многих органов [8]. Совокупность острого повреждения легких и диффузного альвеолярного повреждения приводит к образованию гиалиновой мембраны в альвеолярном пространстве. Это состояние может разрешаться незначительной легочной недостаточностью у выживших пациентов, но может инициировать фибропролиферативный ответ в легком с затяжной дыхательной недостаточностью [13]. При смертельных исходах часто (> 50% случаев) наблюдалась острая бактериальная пневмония, преобладали грамположительные кокки (*Streptococcus* и *Staphylococcus*) [11].

По состоянию на 31 августа 2010 года ВОЗ получила сообщения Национальных центров по гриппу разных стран о 18 449 лабораторно подтвержденных случаях смерти от инфекции A(H1N1)pdm09 [42]. Однако наиболее реальные показатели смертности были получены командой GLaMOR: по их расчетам, в течение первого года распространения пандемического вируса гриппа во всем мире умерло от 123 000 до 203 000 человек [33]. Это согласуется и с оценками Центров контроля заболеваемости (CDC) США: по их данным, с 12 апреля 2009 года по 10 апреля 2010 года в Соединенных Штатах было зарегистрировано

стрировано 60,8 млн случаев заражения новым вирусом гриппа, 274 304 человек были госпитализированы и 12 469 скончались в результате инфицирования вирусом A(H1N1)pdm09 [32]. Дело в том, что часто учитываются только те случаи, когда люди умирают непосредственно от гриппа. Но при этом не оценивается влияние вируса на обострение хронических заболеваний, что несколько позже приводит к смерти. К тому же в некоторых странах далеко не сразу была налажена качественная диагностика нового патогена.

Известно, что смертность от пандемического гриппа в XX в. варьировалась от 0,03% населения мира во время пандемии A(H3N2) в 1968-1969 гг. до 1-3% населения мира во время пандемии «испанки», A(H1N1), в 1918-1920 гг. В 2009-2010 гг. от 0,001 до 0,007% населения мира умерли от осложнений, связанных с вирусной инфекцией. По оценкам специалистов, во всем мире 80% смертей имели место среди людей моложе 65 лет. Это существенно отличалось от типичных сезонных эпидемий гриппа, во время которых от 70 до 90% смертей происходит среди людей в возрасте 65 лет и старше [33].

По данным Европейского отделения ВОЗ, к группам риска относились пациенты с онкологическими заболеваниями, с ВИЧ и (или) другими иммунодефицитами, с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек, печени. Беременность, хронические заболевания легких и ожирение повышали риск госпитализации, но не смертельного исхода. Ранняя госпитализация, раннее начало лечения и перевод в отделение интенсивной терапии в качестве меры предосторожности среди этих пациентов часто предотвращали тяжелое прогрессирование заболевания. Искусственная вентиляция легких значительно снижала смертность пациентов [6].

Различия и сходство двух пандемий

Что же общего и в чем основные различия этих двух пандемий?

Обе пандемии вызваны респираторными вирусами, но относящимися к разным семействам. И те и другие имеют геном в виде одноцепочечной РНК. Однако у вирусов гриппа геном сегментирован, а РНК имеет отрицательную полярность, тогда как геном коронавируса состоит из единой цепи плюс-РНК, то есть вирусная РНК служит матрицей для первичного синтеза вирусных белков. Репликация вируса гриппа проходит в ядре, коронавируса — в цитоплазме зараженной клетки. Сборка вирусной частицы у гриппа идет на цитоплазматической мембране, у коронавируса — на мембранах цитоплазматического ретикулаума и аппарата Гольджи [30]. Таким образом,

строение вирусной частицы, процессы репликации вирусного генома и сборки вириона у этих патогенов существенно различаются.

Тем не менее патогенез COVID-19 схож с патогенезом гриппа. Чаще входными воротами являются эпителиальные клетки верхних дыхательных путей. Иногда вирусы инфицируют эпителий кишечного тракта. Однако вирусы используют разные молекулы на поверхности клеток в качестве рецепторов. Вирус гриппа узнает остаток сиаловой кислоты на конце гликозидной цепочки гликопептидов и гликолипидов на поверхности клетки-мишени. SARS-CoV-2 связывается с ангиотензинпревращающим ферментом 2. Вирусы проникают в клетки-мишени, начинается репликация вирусного генома, синтез вирусных белков, сборка и выход из клетки новых вирусных частиц.

Иммунная система человека может справиться с патогеном в самом начале инфицирования, для этого существуют механизмы врожденного иммунитета. В этом случае говорят о бессимптомном заражении. Это наилучший вариант для человека, к тому же в этом случае, как и при заболевании, начинают вырабатываться антитела, которые будут защищать от последующих заражений похожим вирусом. Длительность такой защиты варьируется от нескольких месяцев до нескольких лет в зависимости от патогена и особенностей иммунитета конкретного человека. Антитела против вирусов сезонного гриппа определяются в крови в течение 1-1,5 лет, антитела против вируса «атипичной пневмонии» 2003 года, SARS-CoV, определялись у переболевших людей до 2 лет после заражения [24].

Но если защита организма не справляется, развивается заболевание. Симптомы гриппа и COVID-19 схожи: лихорадка и озноб, кашель, боль в горле, миалгия, головная боль и усталость, иногда диарея, тошнота и рвота, то есть только по симптомам очень трудно дифференцировать эти заболевания. COVID-19 часто сопровождается образованием мокроты и одышкой, но не во всех случаях и не у всех пациентов. К тому же такие симптомы встречаются и при гриппе. Поэтому постановка диагноза должна обязательно базироваться на результатах лабораторных анализов, в первую очередь данных ПЦР о наличии РНК вируса в мазках из носа и горла. Пожалуй, среди симптомов, которые в большей степени свойственны COVID-19 по сравнению с другими ОРВИ, можно выделить потерю (полную или частичную) обоняния и нарушение вкуса (аносмия, гипосмия и дисгевзия) [23].

Существенные различия этих двух пандемий, на мой взгляд, в следующем.

1. К началу осенней, самой тяжелой волны пандемии гриппа 2009 года в некоторых странах уже была вакцина на основе вируса A/California/07/09 (H1N1)pdm09, а к сезону 2010-2011 гг. практически во всех странах смогли своевременно вакцинировать население. Вакцина же против SARS-CoV-2 появится в лучшем случае в начале 2021 года [22].

2. В 2009 г. в распоряжении врачей были высокоэффективные противогриппозные препараты — озелтамивир (ТамиФлю) и занамивир (Реленза). К сожалению, они были доступны не во всех странах. В отношении коронавируса пока нет ясного понимания, какие препараты эффективны при лечении COVID-19. Некоторые используют комбинированный препарат лопинавир/ритонавир, эффективный при лечении ВИЧ/СПИД, SARS, MERS; или хлорохин, используемый для лечения малярии и аутоиммунных заболеваний, или рибавирин, опробованный при лечении SARS и MERS [16]. Однако все эти препараты разрабатывались не для лечения коронавирусной инфекции и поэтому вряд ли имеют высокую эффективность.

3. В 2009 г., еще до начала пандемии, у некоторых пожилых людей в крови были антитела против нового вируса гриппа (образцы сыворотки были собраны до марта 2009 года и проанализированы после выделения пандемического вируса). Дело в том, что вирус A(H1N1), циркулировавший до 1957 года, по антигенным свойствам был похож на вирус A/California/07/09 (H1N1)pdm09. А антитела к тому вирусу гриппа, который инфицирует человека впервые в его жизни, остаются у него в течение долгого времени, иногда всю жизнь (эффект «антигенного греха»). В России около 6% людей имели антитела в значимых титрах (1:40 и более в реакции торможения геммагглютинации) [19]. В США около 19% людей имели защитные титры антител [17]. Такой высокий уровень серопозитивного населения связан с тем, что в 1970-х гг. после вспышки, вызванной

вирусом гриппа свиней A(H1N1), значительную часть населения США вакцинировали против этого вируса. По антигенным свойствам он также был схож с A/California/07/09 (H1N1)pdm09. Особо следует отметить, что, благодаря наличию антител к пандемическому гриппу, защищенной оказалась одна из наиболее уязвимых групп населения, на которую обычно приходится около 80% летальных исходов сезонного гриппа, — пожилые люди. Этим объясняется тот факт, что заболеваемость и смертность среди людей старше 65 лет была низкой, а чаще болели дети и молодые взрослые.

Ситуация с COVID-19 противоположная: смертность значительно выше среди пожилого населения, дети и молодые взрослые, как правило, переносят инфекцию бессимптомно или в легкой форме. Данных о предсуществующем иммунитете к новому коронавирусу пока нет, но есть несколько фактов, которые позволяют сделать следующее предположение. Так, ситуация с COVID-19 в странах Юго-Восточной Азии существенно отличается от развития пандемии в Западной Европе и США. Например, во Вьетнаме, стране с населением более 90 млн человек, выявлено менее трех сотен случаев заражения на конец апреля 2020 года и ни одной смерти от COVID-19. Может быть, у жителей этого региона все же есть иммунитет к SARS-CoV-2? В таком случае вероятно, что коронавирусы, подобные пандемическому, циркулировали здесь, бессимптомно инфицируя людей, пока один или несколько вирусных вариантов не стали причиной тяжелого заболевания, вызвав вспышку COVID-19 в Ухани. Насколько справедливо данное предположение, станет понятно после исследования В- и Т-клеточного иммунитета к новому коронавирусу у жителей Юго-Восточной Азии.

Наверняка есть и другие существенные различия между пандемией гриппа 2009 года и COVID-19, но более полный анализ можно будет сделать после окончания пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Список литературы / References

1. Дальний Восток ограничил контакты с Китаем из-за коронавируса [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <https://iz.ru/967873/2020-01-24/dalnii-vostok-ogranichil-kontakty-s-kitaem-iz-za-koronavirusa>. [The Far East has limited contact with China because of the coronavirus [Electronic resource]. Access mode: <https://iz.ru/967873/2020-01-24/dalnii-vostok-ogranichil-kontakty-s-kitaem-iz-za-koronavirusa>.
2. Правительство России. COVID-19. Внутренняя и внешняя политика [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: <http://government.ru/rugovclassifier/892/events/> (дата обращения 22.04.2020). [Russian Government. COVID-19. Domestic and foreign policy [Electronic resource]. Access mode: <http://government.ru/rugovclassifier/892/events/> (date of the application: 22.04.2020).

3. Роспотребнадзор. О регистрации случаев заболеваний новой коронавирусной инфекцией среди граждан КНР, находящихся на территории Российской Федерации [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=13601 (дата обращения: 22.04.2020). [Rospotrebnadzor. On the registration of cases of diseases with a new coronavirus infection among Chinese citizens located in the territory of the Russian Federation [Electronic resource]. Access mode: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=13601 (date of the application: 22.04.2020).
4. Роспотребнадзор, 2009. Пресс-релизы. Ситуация по заболеваниям, вызванных высокопатогенным вирусом гриппа А/Калифорния/04/2009 по состоянию на 23.05.2009. [Rospotrebnadzor, 2009. Press releases. The situation of diseases caused by the highly pathogenic influenza virus A/California/04/2009 as of May 23, 2009.
5. Яцышина С.Б., Миненко А.Н., Кушакова Т.Е., Прадед М.Н., Кудрявцева А.В., Шипулин Г.А., Малеев В.В., Покровский В.И. Пандемический грипп А/Н1N1(SW2009) в России: эпидемиология, диагностика, клиническая картина и лечение // Терапевтический архив, 2010. № 11. С. 10-14. [Yatsyshina S.B., Minenko A.N., Kushakova T.E., Praded M.N., Kudryavtseva A.V., Shipulin G.A., Maleyev V.V., Pokrovsky V.I. Pandemic influenza A/H1N1 (SW2009) in Russia: epidemiology, diagnosis, clinical picture, and treatment. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Arhive*, 2010, no. 11, pp. 10-14. (In Russ.)]
6. Adlhoch C., Gomes Dias J., Bonmarin I., Hubert B., Larrauri A. et al. Determinants of Fatal Outcome in Patients Admitted to Intensive Care Units With Influenza, European Union 2009-2017. *Open Forum Infect. Dis.*, 2019, Vol. 6, no. 11, ofz462. doi: 10.1093/ofid/ofz462.
7. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M., Kim R., Jerome K.R., Nalla A.K., Greninger A.L., Pipavath S., Wurfel M.M., Evans L., Kritek P.A., West T.E., Luks A., Gerbino A., Dale C.R., Goldman J.D., O'Mahony S., Mikacenic C. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region – Case Series. *N. Engl. J. Med.*, 2020, *NEJMoa2004500*. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
8. Brydon E.W., Morris S.J., Sweet C. Role of apoptosis and cytokines in influenza virus morbidity. *FEMS Microbiol. Rev.*, 2005, Vol. 29, no. 4, pp. 837-850.
9. Calvo C., López-Hortelano M.G., de Carlos Vicente J.C., Martínez J.L.V. Recommendations on the clinical management of infection with the «new coronavirus» SARS-CoV2. Working group of the Spanish Association of Pediatrics (AEP). *An. Pediatr. (Barc.)*, 2020, Vol. 92, no. 4, pp. 241.e1-241.e11.
10. CDC, 2009. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March-April 2009. *Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2009, Vol. 58, no. 17, pp. 467-470.
11. CDC Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1), United States, May-August, 2009. *Morb. Mortal Wkly Rep.*, 2009, Vol. 58, pp. 1071-1074.
12. d'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2020. pii: S1542-3565(20)30481-X. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.001.
13. Gill J.R., Sheng Z.M., Ely S.F. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2010, Vol. 134, no. 2, pp. 235-243.
14. Gorbalenya A.E., Baker S.C., Baric R.S., de Groot R.J., Drosten C., Gulyaeva A.A., Haagmans B.L., Lauber C., Leontovich A.M., Neuman B.W., Penzar D., Perlman S., Poon L.L.M., Samborskiy D.V., Sidorov I.A., Sola I., Ziebuhr J. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.*, 2020, Vol. 5, no. 4, pp. 536-544.
15. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 382, pp. 1708-1720.
16. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S., Tan Y.Y., Chen S.D., Jin H.J., Tan K.S., Wang D.Y., Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil. Med. Res.*, 2020, Vol. 7, no. 1, 11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
17. Hancock K., Veguilla V., Lu X., Zhong W., Butler E.N., Sun H., Liu F., Dong L., DeVos J.R., Gargiullo P.M., Brammer T.L., Cox N.J., Tumpey T.M., Katz J.M. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N. Engl. J. Med.*, 2009, Vol. 361, no. 20, pp. 1945-1952.
18. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10223, pp. 497-506.
19. Ilyicheva T., Susloparov I., Durymanov A., Romanovskaya A., Sharshov K., Kurskaya O., Ignashkina M., Shestopalov A. Influenza A/H1N1pdm virus in Russian Asia in 2009-2010. *Infect. Genet. Evol.*, 2011, Vol. 11, pp. 2107-2112.
20. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV), 2017. Available at: <https://talk.ictvonline.org>.

21. Konrad R., Eberle U., Dangel A., Treis B., Berger A., Bengs K., Fingerle V., Liebl B., Ackermann N., Sing A. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill.*, 2020, Vol. 25, no. 9, 2000173. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.9.2000173.
22. Lane R. Sarah Gilbert: carving a path towards a COVID-19 vaccine. *Lancet*, 2020, Vol. 395, no. 10232, 1247. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30796-0.
23. Lao W.P., Imam S.A., Nguyen S.A. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia as indicators for positive SARS-CoV-2 infection. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.*, 2020. doi: 10.1016/j.wjorl.2020.04.001.
24. Leung G.M., Chung P.H., Tsang T., Lim W., Chan S.K., Chau P., Donnelly C.A., Ghani A.C., Fraser C., Riley S., Ferguson N.M., Anderson R.M., Law Y.L., Mok T., Ng T., Fu A., Leung P.Y., Peiris J.S., Lam T.H., Hedley A.J. SARS-CoV antibody prevalence in all Hong Kong patient contacts. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, Vol. 10, no. 9, pp. 1653-1656.
25. Li Q., Guan X., Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.*, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
26. Li G., He X., Zhang L., Ran Q., Wang J., Xiong A., Wu D., Chen F., Sun J., Chang C. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J. Autoimmun.*, 2020, 102463. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102463.
27. Lorusso A., Calistri P., Mercante M.T., Monaco F., Portanti O., Marcacci M., Cammà C., Rinaldi A., Mangone I., di Pasquale A., Iommarini M., Mattucci M., Fazii P., Tarquini P., Mariani R., Grimaldi A., Morelli D., Migliorati G., Savini G., Borrello S., d'Alterio N. A "One-Health" approach for diagnosis and molecular characterization of SARS-CoV-2 in Italy. *One Health*, 2020, 100135. doi: 10.1016/j.onehlt.2020.100135.
28. Payne S. Viruses. Academic Press, 2017, pp. 197-208.
29. Peiris J.S.M., Guan Y., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome. *Nat. Med.*, 2004, Vol. 10, Suppl. 12, pp. S88-S97.
30. Perrier A., Bonnin A., Desmarests L., Danneels A., Goffard A., Rouille Y., Dubuisson J., Belouzard S. The C-terminal domain of the MERS coronavirus M protein contains a trans-Golgi network localization signal. *J. Biol. Chem.*, 2019, Vol. 294, no. 39, pp. 14406-14421.
31. Rokni M., Ghasemi V., Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev. Med. Virol.*, 2020, Vol. 30, no. 3, e2107. doi: 10.1002/rmv.2107.
32. Shrestha S.S., Swerdlow D.L., Borse R.H., Prabhu V.S., Finelli L., Atkins C.Y., Owusu-Edusei K., Bell B., Mead P.S., Biggerstaff M., Brammer L., Davidson H., Jernigan D., Jhung M.A., Kamimoto L.A., Merlin T.L., Nowell M., Redd S.C., Reed C., Schuchat A., Meltzer M.I. Estimating the burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the United States (April 2009 – April 2010). *Clin. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 52, Suppl. 1, pp. S75-S82.
33. Simonsen L., Spreeuwenberg P., Lustig R., Taylor R.J., Fleming D.M., Kroneman M., van Kerkhove M.D., Mounts A.W., Paget W.J.; GLAMOR Collaborating Teams. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLAMOR project: a modeling study. *PLoS Med.*, 2013, Vol. 10, no. 11, e1001558. doi: 10.1371/journal.pmed.1001558.
34. Singhal T. A review of coronavirus disease – 2019 (COVID-19). *Indian J. Pediatr.*, 2020, Vol. 87, no. 4, pp. 281-286.
35. Tong S., Li Y., Rivaller P., Conrardy C., Castillo D.A., Chen L.M., Recuenco S., Ellison J.A., Davis C.T., York I.A., Turmelle A.S., Moran D., Rogers S., Shi M., Tao Y., Weil M.R., Tang K., Rowe L.A., Sammons S., Xu X., Frace M., Lindblade K.A., Cox N.J., Anderson L.J., Rupprecht C.E., Donis R.O. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2012, Vol. 109, no. 11, pp. 4269-4274.
36. WHO Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report – 3, 2020. Access mode: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200123-sitrep-3-2019-ncov.pdf> (Accessed 26 April 2020).
37. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March. Access mode: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (Accessed 26 April 2020).
38. WHO, 2010. What is a pandemic? 24 February 2010. Access mode: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/pandemic/en/index.html (Accessed 22 April 2020).
39. WHO, 2009. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Access mode: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html (Accessed 26 April 2020).
40. WHO, 2010. H1N1 in post-pandemic period. Access mode: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2010/h1n1_vpc_20100810/en/index.html (Accessed 26 April 2020).
41. WHO. Clinical management of swine flu. 2010. Access mode: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html (Accessed 22 April 2020).
42. WHO (2010) Pandemic (H1N1) 2009 – update 112. Access mode: http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html (Accessed 26 April 2020).
43. Xu R., McBride R., Nycholat C.M., Paulson J.C., Wilson I.A. Structural characterization of the hemagglutinin receptor specificity from the 2009 H1N1 influenza pandemic. *J. Virol.*, 2012, Vol. 86, no. 2, pp. 982-990.

44. Yin Y., Wunderink R.G. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 2018, Vol. 23, no. 2, pp. 130-137.
45. Zhang H., Li H.B., Lyu J.R., Lei X.M., Li W., Wu G., Lyu J., Dai Z.M. Specific ACE2 expression in small intestinal enterocytes may cause gastrointestinal symptoms and injury after 2019-nCoV infection. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, Vol. 96, pp. 19-24.
46. Zhang W., Du R.H., Li B., Zheng X.S., Yang X.L., Hu B., Wang Y.Y., Xiao G.F., Yan B., Shi Z.L., Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Vol. 9, no. 1, pp. 386-389.

Автор:

Ильичева Т.Н. — д.б.н., ведущий научный сотрудник
отдела зоонозных инфекций и гриппа ФБУН
«Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора,
р. п. Кольцово, Новосибирская обл.; профессор
факультета естественных наук ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный университет»,
г. Новосибирск, Россия

Author:

Ilyicheva T.N., PhD, MD (Biology), Leading Research
Associate, Department of Zoonotic Infections and Influenza,
“Vector” State Research Center of Virology and Biotechnology,
Koltsovo, Novosibirsk Region; Professor of Natural Sciences,
Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 04.05.2020
Принята к печати 18.05.2020

Received 04.05.2020
Accepted 18.05.2020