Journal of Applied Microbiology 2001, **91**, 572–579

A history of influenza

C.W. Potter
Division of Molecular and Genetic Medicine, University of Sheffield Medical School, Sheffield, UK and Department of Pathology, Perak College of Medicine, Ipoh, Perak Darul Ridzuan, Malaysia

627/11/00: received 9 August 2000, revised 20 December 2000 and accepted 30 June 2001

История гриппа

Перевод В.С. Гороховского

История гриппа.

C.W. Potter

1. Заключение.

Из истории эпидемий и пандемий гриппа, которые можно проследить с определенной степенью точности за последние триста лет и с меньшей степенью достоверности до этого времени, очевидно, что большую часть лет в мире случаются вспышки. Ежегодные эпидемии обусловлены антигенным дрейфом; а пандемии, возникающие с интервалом от 10 до 50 лет, связаны с появлением новых вирусных подтипов в результате рекомбинации вируса. За последние 100 лет ничего не было придумано, чтобы повлиять на повторяющиеся эпидемии и пандемии; и наше будущее в новом столетии ясно обозначено нашим прошлым. Этот прошлый опыт рассмотрен в настоящей статье.

2. Введение.

С 1932 года, когда вирус гриппа был впервые выделен в лаборатории, эта инфекция может регистрироваться и подтверждаться лабораторным диагнозом. За два столетия до этого времени инфекцию можно идентифицировать по известным признакам и симптомам заболевания и взрывному характеру вспышек.

Таким образом, несмотря на то, что у многих других респираторных инфекций есть много общих симптомов, грипп, кроме этого, представляет собой внезапное начало трехдневной лихорадки с мышечной болью и тяжелой слабостью вплоть до изнеможения вне зависимости от тяжести других симптомов. Во-вторых, эпидемии обычно происходят внезапно без предупреждения, заражая большой процент людей, и исчезают через несколько недель или месяцев; эти эпидемии обычно сопровождаются увеличением числа госпитализаций пожилых пациентов с бронхопневмонией, особенно связанных с золотистым стафилококком, и большим количеством смертей, главным образом среди пожилых людей и людей, страдающих хроническими заболеваниями сердца и легких. Исходя из этих наблюдений, вспышки могут быть идентифицированы в исторической последовательности

без затруднений, хотя эта идентификация становится менее надежной, по мере погружения в давнее прошлое; ссылку на *инфлюенцию* можно найти как в научных публикациях, так и в светских публикациях с 1650 года. Более драматично, что пандемии гриппа внезапно появляются в определенной географической области, распространяются по всему миру, заражая миллионы людей и вызывают большое количество смертей. Доказательства пандемии также присутствуют в историческом отчете, который включает 10 вероятных и три возможных пандемии начиная с 1590 года нашей эры (Potter 1998); и на протяжении всей истории есть намеки на более ранние возможные пандемии. Учитывая вышесказанное, неудивительно, что грипп оставался наиболее изученным вирусом и вирусным заболеванием до появления ВИЧ два десятилетия назад. Изучение гриппа сфокусировано на интересах исследователей, эпидемиологов, врачей и фармацевтической промышленности, исследования которых представлены в обширной литературе. Несмотря на это, в прошлом столетии мало что было сделано для изменения характера инфекций, вызванных гриппом; и наше будущее ясно обозначено прошлым.

3. Эпидемии гриппа.

3.1. История.

Эпидемии гриппа происходят в большинстве стран в отдельные годы, а в некоторых странах - в течение большинства лет: для многих это обычные ежегодные события, непредсказуемые по времени и степени тяжести. Тем не менее, история указывает на некоторые особенности, которые повышают вероятность эпидемии гриппа. Во-первых, они, как правило, возникают в зимние месяцы, когда характерны холода, скопление людей и повышенная влажность: действительно, в районах, где характерна постоянная высокая влажность, инфекции могут происходить в течение всего года. Во-вторых, в недавнее время эпидемии часто встречаются в странах Восточного или Южного полушария, а затем распространяются в Европе и Северной Америке в зимние месяцы в этих районах: распространение инфекции может произойти до эпидемий, за которыми при оптимальных условиях могут последовать эпидемии.

В-третьих, эпидемии более вероятны, когда появляется вариантный вирус, который демонстрирует антигенные изменения по сравнению с предыдущими штаммами, а количество перекрестно реагирующих антител, приобретенных в результате предыдущей инфекции, является низким как в процентном отношении, так и в титре. Вирус гриппа излучает с поверхности множество копий двух гликопротеинов, называемых гемагглютинином (HA) и нейраминидазой (NA): и антитела к этим белкам приравниваются к иммунитету, а накопление мутаций в этих гликопротеинах, в частности, в гемагглютинине, которые представляет собой вариант вируса, называют антигенным дрейфом. Мониторинг антигенной изменчивости вируса гриппа является ключевым фактором в предвидении эпидемий и в разработке вакцин, где в течение любого года преобладающий штамм (ы) вируса должен быть включен в существующие вакцины. Ответственность за мониторинг вирусной изменчивости лежит на Всемирной организации здравоохранения, которая поручила проводить мониторинг антигенных изменений в вирусах, а также мониторинг частоты и распространения инфекции исследовательским лабораториям в различных частях мира (более 100).

Схема эпидемий гриппа показана в виде диаграммы на рис. 1. За семилетний период, который может быть любым семилетним периодом в течение последних 50 лет, эпидемии были зарегистрированы во всех странах, где проводился мониторинг. Диаграмма показывает, что в зимние месяцы наблюдается избыток смертей в те годы, когда вспышки не регистрировались. В эпидемические годы 10% или более населения могут быть заражены; у 50% инфицированных людей будут развиваться симптомы, и будет иметь место большое количество смертей (Christie 1987).

Количество смертей пропорционально количеству инфицированных людей, обычно около 0,1%, и грипп был описан как неизменная болезнь, вызываемая вариабельным вирусом.

Большинство смертей происходят среди пожилых людей, например, с хроническими заболеваниями сердца и легких или нарушениями обмена веществ.

Хотя вакцина против распространенных вирусных штаммов производится каждый год, ее использование не было широко распространено: только часть

группы «группы риска» получает вакцину, и хотя показано, что она защищает от инфекции 60-90% людей, иммунизация никогда не влияла на течение эпидемии.

Вирус гриппа подвержен быстрой мутации, в частности это касается гликопротеинов HA и NA, против которых направлен иммунитет, и плазменные антитела к вирусному HA является наиболее важным фактором иммунитета (Potter и Oxford 1979).

Различные вирусы гриппа, обозначенные от A до E на рис. 1, встречаются в разные годы и представляют собой прогрессирующее накопление мутаций со временем в вирусном HA, что называется антигенным дрейфом, и это коррелирует с постепенным снижением количества антител, приобретенных в ранние годы для защиты от дрейфующих вирусов. Таким образом, для «эпидемических» вирусов гриппа A - E, возникающих в течение 7-летнего периода, показанного на рис. 1, вирус B демонстрирует наименьшее, а вирус E - наибольшее число мутаций по сравнению с исходным вирусом A. Антисыворотка против гомологичных вирусных HA сильно реагирует в тестах на ингибирование гемагглютинации (HI), менее сильно с вирусом, несущим несколько мутационных различий, и совсем не реагирует при наличии многочисленных мутационных различий (таблица 1). Смысл этого в том, что HI-антитело, приобретенное в результате предыдущей инфекции, менее эффективно защищает от мутировавшего вируса и, по мере накопления мутаций, не стремится к защите. Эта схема объясняет повторение эпидемий гриппа, и эта схема неоднократно наблюдалась с тех пор, как стали доступны лабораторные тесты для ее регистрации: в прошлом веке ничего не произошло, чтобы изменить эту схему, и есть все признаки того, что она будет продолжаться в новом веке.

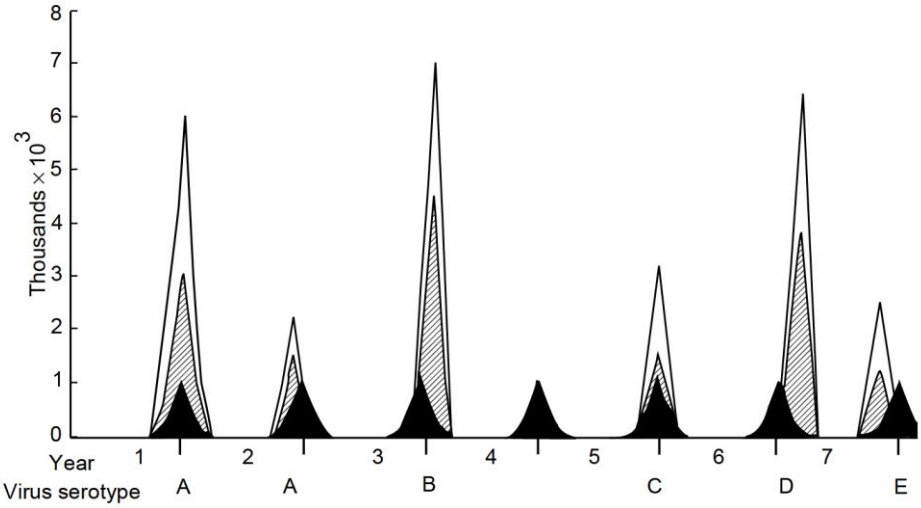

Рисунок 1.Диаграмма эпидемий гриппа за 7-летний период. ♦Чрезмерное количество зимних смертей за год без эпидемии; □- число случаев гриппа; ▧число случаев смерти от гриппа; A-D разные варианты вирусов

4. Пандемии гриппа.

4.1. История

Чтобы вспышка гриппа классифицировалась как пандемия, должны быть выполнены два условия. Во-первых, вспышка инфекции, возникающая в определенной географической области, распространяется по всему миру; высокий процент людей заражен, что приводит к увеличению смертности. Во-вторых, пандемия вызвана новым подтипом вируса гриппа А, гемагглютинин которого не связан с вирусом вируса гриппа, циркулирующим непосредственно перед вспышкой, и не мог возникнуть из этих вирусов в результате мутации (Webster и Laver, 1972). Каждый вирус гриппа А обладает одной из 15 различных молекул НА, обозначенных как Н1, Н2, Н3 и т. д., которые не дают перекрестной реакции в серологических тестах: как указано выше, иммунитет к вирусу инфицирования в основном связан с антителом к НА (Hobson et al. 1972), а появление нового вирусного подтипа с другим НА означает, что иммунитет, приобретенный в результате прошлой инфекции, не защищает от нового вирусного подтипа, и распространение инфекции таким образом бесконтрольно. Это явление, совершенно отличное от антигенного дрейфа, называется антигенным сдвигом.

Таблица 1. Антигенный дрейф в эпидемических вирусах гриппа

Эпидемический вирус гриппа	Титр антител				
	A	B	C	D	E
A	320	- -		-	-
B	80	320	40	-	-
C	-	160	1280	320	100
D	-	- -		320	80
E	-	-	80	320	040

Несмотря на оговорки, которые должны подразумеваться в контексте пандемий гриппа в более ранней литературе, многочисленные авторы пытались идентифицировать пандемии в течение всего исторического периода: следовательно, сообщения о возможном гриппе можно найти в ранних греческих трудах 412 г. до н.э,. как наиболее точных документах того времени (Potter 1998). Первое сообщение об эпидемии гриппа, с вероятными для него симптомами, имело место в 1173 -1174 годах (Hirsch 1883); несколько отчетов относятся к XIV и XV векам, и первый убедительный доклад был сделан Molineux (1694). Многочисленные упоминания об эпидемиях гриппа были сделаны в 17 веке в Америке и Европе. С начала 18-го века качество и количество данных возросли, и медицинские историки были привлечены для того, чтобы прокомментировать количество инфицированных людей, независимо от того, рассматривали ли они эпидемию или пандемию, страны, в которых это происходит, и возможное происхождение штаммов вируса. Всеобъемлющая информация о гриппе в период 18-го и 19-го веков содержится в четырех публикациях (Hirsch 1883; Thompson 1890; Creighton 1894; Finkler 1899), которые были тщательно рассмотрены (Beveridge 1977; Pyle 1986; Patterson 1987). После пандемии 1889-1892 гг. данные стали более надежными и тщательно изученными, а с 1957 г., когда вирусы стали доступны для анализа, состояние пандемий не подвергается сомнению.

4.2. Пандемии до 1700 года

Вспышка гриппа, о которой сообщалось в 1173 г. (Hirsch 1883), не считается пандемией, а другие сообщения до 1500 г. слишком скудны, чтобы давать какие то комментарии. Напротив, вспышка 1510 года о которой сообщалось была, вероятно, пандемией, с распространением из Африки в Европу.

Вспышка 1557 года, возможно, была пандемией; но первая пандемия гриппа, признанная всеми авторами, произошла в 1580 году. Эта пандемия возникла в Азии летом того года, распространилась в Африку, а затем в Европу по двум коридорам из Малой Азии и Северо-Западной Африки (Pyle 1986). Вся Европа была заражена с юга на север в течение 6-месячного периода, и впоследствии инфекция распространилась в Америку (Pyle 1986; Beveridge 1991). Заболеваемость была высокой; в Риме были зарегистрированы 8000 смертей, а некоторые испанские города были уничтожены (Beveridge, 1991).

4.3. Пандемии с 1700 по 1830 гг.

Данные за 1700 г. более информативны в отношении пандемий, чем в предыдущие годы, а на рис. 2 представлена диаграмма пандемий с этой даты по настоящее время. Первая признанная пандемия 18 века в Уэнце началась в 1729 году нашей эры (Hirsch 1883; Finkler 1899; Pyle 1986; Patterson 1987): вспышка началась в России в весенние месяцы, распространяясь на запад в расширяющихся волнах, чтобы охватить всю Европу в пределах шести месяцев (Pyle, 1986) и охватывал весь известный мир в течение 3-летнего периода с высокими показателями смертности. Были зарегистрированы отдельные волны инфекции; последние были более серьезными, чем первые (Brown 1932; Beveridge 1977; Patterson 1987).

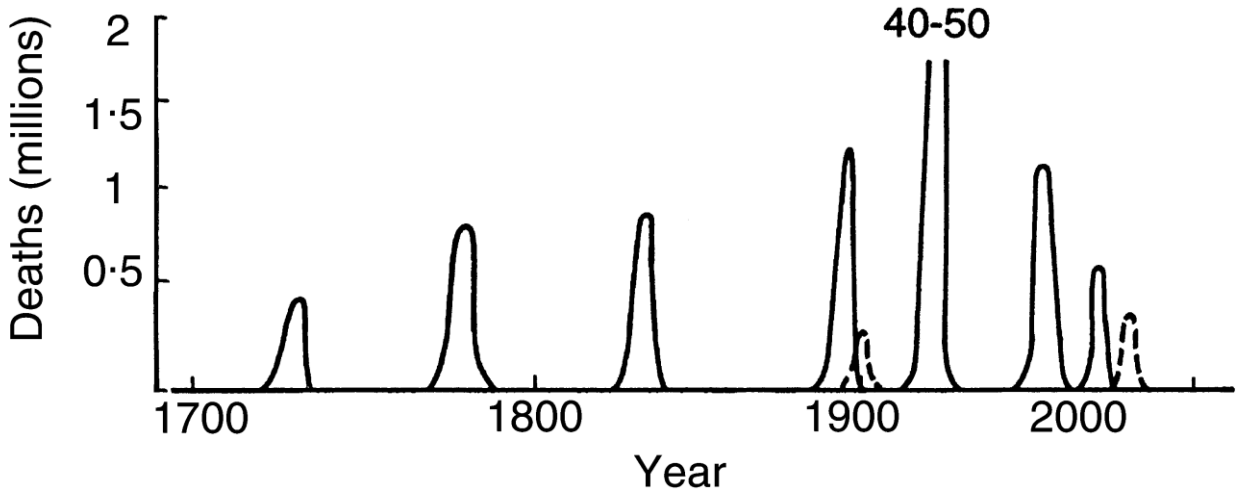

Рисунок 2.История пандемий гриппа 1700-2000 гг

Следующая пандемия произошла после 40-летнего перерыва между 1781 и1782 гг. (Finkler 1899; Pyle 1986). Большинство авторов сходятся во мнении,

что вспышка началась в Китае осенью, распространилась на Россию и оттуда на запад в расширяющихся кругах, чтобы охватить всю Европу в течение 8 месяцев (Pyle и Patterson, 1984). Имеются данные об обширном инфицировании в России и Северной Америке в первые месяцы пандемии, за которыми последовали мощные вспышки. Сообщалось, что уровень заболевания был высоким, особенно среди молодых людей (Thompson, 1890): на пике пандемии в Санкт-Петербурге ежедневно заболевало 30 000 человек; две трети населения Рима заболели; и как сообщается, летом 1782 года вспышка гриппа бушевала в Великобритании.

Пандемия в 1830-1833 гг. по степени тяжести соотносится с пандемией 1918 - 1920 гг (Beveridge 1977; Pyle 1986; Patterson 1987). Пандемия началась зимой 1830 года в Китае, откуда она распространилась по морю на юг, достигнув Филиппин, Индии и Индонезии, и через Россию в Европу. Инфекция распространилась в Северную Америку, вызвав вспышки в 1831 - 1832 гг., повторилась в Европе в то же время и повторилась в Европе в 1832 - 1833 (Pyle and Patterson 1984). Все авторы комментируют высокий уровень заболеваемости населения (20-255), но уровень смертности не был исключительно высоким (Patterson 1987).

4.4. Пандемии с 1830 - 1833 гг.

Пандемии гриппа была зарегистрированы в 1830-1833 гг, 1898 – 1900 гг и четыре раза в 20-м веке (рис. 2). Мы не будем подробно описывать эти события в настоящей статье, и полные сведения о второй половине 19-го века можно найти в литературе (Jordan 1927; Burnet и Clark 1942; Pyle 1986; Patterson 1987). Тем не менее, мы подробно обсуждаем две пандемии 20-го века, так как большая часть наших нынешних страхов и знаний связана с ними.

4.4.1. Пандемия 1918 – 1820 годов.

Пандемия гриппа 1918 -1920 гг - одно из самых драматических событий в истории медицины: ее называют «величайший медицинский холокост в истории» (Waring 1971); «Пандемия считается чумой Юстиниана и Черной смертью как одна из трех наиболее разрушительных эпидемий среди людей», а «смертность в больнице превышала 25% за ночь во время пика» (Starr 1976). Пандемия широко освещалась в литературе (Crosby 1976; Beveridge 1977)и

было детализировано ее воздействие на Северную Америку (Jordan 1927; Pyle 1986; Crosby 1989), Индию (Gill 1928), Африку (Patterson и Pyle 1983), Австралию (Burnet и Clark 1942) и Европу (MacNeal 1919; Crosby 1976); и много публикаций описывает события в странах, городах и военных лагерях, а также личный опыт (Walters 1978; Grist 1979). Происхождение пандемии не известно. Исследователи отметили возможное происхождение в Китае; однако первые вспышки произошли примерно в одно и то же время в Северной Америке в тюрьмах Детройта, Южной Каролины и Сан-Квентина в марте 1918 года, и авторы признают, что эти доказательства подтверждают теорию происхождения пандемии в США (Crosby 1989). Отсюда можно проследить пандемию по месту и времени, и это показано на рис. 3

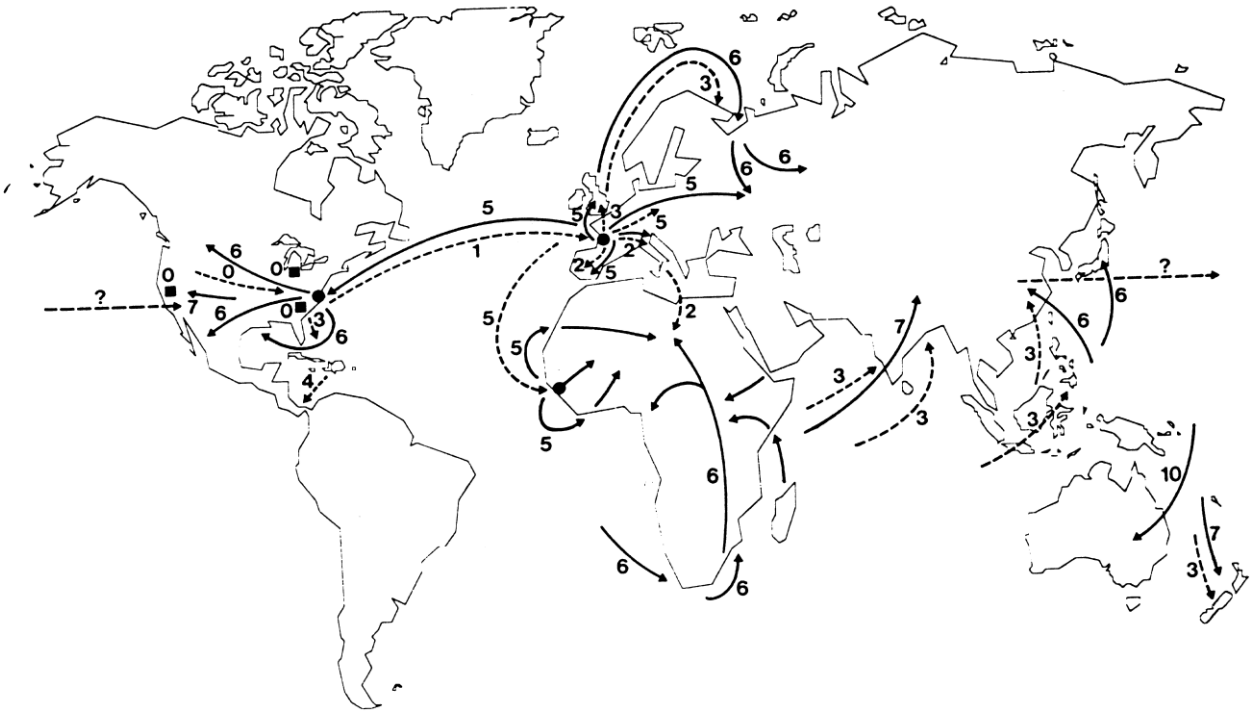

Рисунок 3 Пандемия гриппа 1918 1920 гг. Первые вспышки (♦)март 1918 г .; линии распространения первой волны (⇢) и линии распространения второй волны (→); числа месяцев после марта 1918 года (•), когда была зарегистрирована эпидемическая инфекция

Из вышеупомянутых мест инфекция распространялась на восток, когда молодых американцев привлекали в армейские и военно-морские учебные заведения Американских экспедиционных сил (AEF) и к войне в Европе.

Хотя было зарегистрировано большое количество случаев, инфекция оказалась не более вирулентной, чем это было в прошлом. Все авторы согласны с тем, что военнослужащие AEF шли по морю к военным частям в

Бордо, Франция, в апреле 1918 года. Отсюда инфекция распространилась на Британские экспедиционные силы (BEF) и другие воинские формирования, участвовавшие в войне в апреле / мае 1918 года и в те же месяцы добрались до Италии и Испании. В этот период также произошли вспышки в Германии, и пандемия явно повлияла на ход войны. В июне болезнь пришла в Великобританию, откуда BEF передали ее в Мурманск, Россия, где она распространилась с большой скоростью (рис. 3). Инфекция достигла Северной Африки в мае 1918 года и обошла Африку, затронув Бомбей и Калькутту, а затем Китай, Новую Зеландию и Филиппины в июне 1918 года.

В каждой стране инфекция быстро распространялась в течение нескольких недель, а затем резко снижалась. События марта-июля 1918 г., изложенные выше, не рассматривались как исключительные; пандемии гриппа происходили раньше, и число зарегистрированных смертей было сопоставимо с прошлым опытом: напротив, события, которые произошли потом, остаются уникальными для истории гриппа.

Во-первых, в августе 1918 года была вспышка гриппа на судне, направлявшимся из Англии во Фритаун, Сьерра-Леоне; при высадке пострадавший экипаж был доставлен в местную больницу, в результате чего вспыхнула эпидемия среди работников дока, а затем и в других частях города. В течение нескольких циклов заражения стало очевидным, что заболевание стало более вирулентным, при этом уровень смертности среди пациентов увеличился в 10 раз. Во-вторых, эпидемия гриппа в Европе привела к появлению в Бресте, одном из главных портов Франции, обслуживающего нужды войны, заметно более опасной формы гриппа, которая быстро распространилась по всей Европе. Наконец, корабль, прибывающий в Бостон, США, из Европы, обрушил на этот город, а затем и на всю страну - более смертоносную форму гриппа (рис. 3); однако, оглядываясь назад, было высказано предположение, что это могло быть результатом более ранней инфекции (Glezen 1996). Пандемия достигла Австралии в январе 1919 года; она распространилась через Африку из Фритауна в другие порты и оттуда дальше, что привело к гибели в течение нескольких недель 1,5 - 2 млн. человек (Patterson и Pyle 1983).

Индия была заражена в октябре 1918 года, где эпидемия привела к семи миллионам смертей. Эпидемия в Северной Америке привела к гибели около 600 000 человек; в Англии и Уэльсе число официальных смертей составило 200 000 (Beveridge 1991) и такой же процент населения других европейских стран и Австралии умерли, опять же через несколько недель. Уровень смертности в Самоа и Аляске составлял 25% населения (Beveridge 1991; Ghendon 1994). Уникальным для этой пандемии были смертельные случаи главным образом в возрастной группе 20-40 лет. Во многих странах наблюдалась вторая (1918 - 19) и третья волны (1919 - 20) более вирулентной формы инфекции. Во многих частях света данные не фиксировались, но, по оценкам, пандемия заразила 50% населения мира, 25% страдали клинически манифестной инфекцией, а общая смертность составляла 40 - 50 миллионов: часто цитируемый показатель 20 миллионов умерших - слишком низкий (Crosby 1976).

Из консервированной ткани легких жертв пандемии гриппа 1918-20 были извлечены фрагменты РНК; при транскрипции на ДНК и секвенировании они показали близкое сходство с вирусом гриппа, выделенным Shope (Taubenberger et al. 1997). Таким образом, исследования сывороточных антител от людей, которые пережили пандемию, и данные секвенирования пандемического вируса показывают, что пандемия 1918 - 20 гг. была вызвана вирусом гриппа А (Н1), который тесно связан с обнаруженным впоследствии вирусом у свиней (Shope 1931) и которая остается инфекцией этого вида до настоящего времени.

4.4.2. Пандемия 1957 -1958 г.

Вирус гриппа, который вызвал пандемию 1957 -1958, возник в китайской провинции Юнань в феврале 1957 года (Pyle 1986); в марте он вызвал обширную инфекцию в Китае, достиг в апреле в Гонконге, а затем быстро распространился в Сингапур, Тайвань и Японию (Fukumi 1959). В этот момент ВОЗ стало известно о вспышке болезни, вызванной новым подтипом вируса (Chu et al. 1957). Специальное совещание властей по гриппу, состоявшееся в мае 1957 года, точно предсказало последующие события, за исключением ранней эпидемии в Японии: вспышка быстро распространится на Южное

полушарие, вызывая серьезные эпидемии в течение зимы, и распространится и возродится в Северном полушарии, где эпидемии будут происходить зимой. Распространение пандемии показано на рис. 4. Распространение инфекции в Индии, Австралии и Индонезии в мае; в Пакистан, Европу, Северную Америку и на Ближний Восток в июне; в июле в Южную Африку, Южную Америку, Новую Зеландию и на острова тихоокеанского региона; и в Центральную, Западную и Восточную Африку, Восточную Европу и Карибский бассейн в августе (Dunn 1958; Payne 1958). Два основных наземных маршрута распространения были, в первую очередь, через Россию в Скандинавию и Восточную Европу (Payne 1958; Langmuir 1961), и, во-вторых, во время большой конференции, состоявшейся в Гриннеле, штат Айова, с участием 1800 молодых людей из 43 штатов и нескольких зарубежных стран, которых привлеки из эпидемических районов; это привело к 200 случаям заражения во время конференции и к значительному распространению от зараженных людей, возвращающихся домой (рис. 4). За исключением этих двух случаев, инфекция передавалась в основном по морским путям (Pyle 1986), и примерно через 6 месяцев пандемия охватила весь земной шар.

Рисунок 4. Пандемия гриппа 1957 -1958 гг. Место происхождения (♦) февраль 1957 года; линии распространения пандемии (→); количество месяцев после февраля 1957 г. (0), когда была зарегистрирована эпидемическая инфекция

Наиболее подробные исследования пандемии сделаны в Северной Америке и Европе, где инфекция циркулировала с июня 1957 года, и где первые вспышки

начались в сентябре а в октябре того года был пик; эпидемии совпали с открытием зимнего школьного семестра (Payne 1958).

Вторая волна инфекции, которая разразилась во многих регионах, включая Европу, Северную Америку, бывший СССР и Японию (Payne 1958) наблюдалась в начале 1958 года; в некоторых странах две волны инфекции были схожими по степени тяжести (Dauer и Serfing 1961), но в других странах вторая волна была более интенсивной (McDonald 1958): в целом, пандемия затронула примерно 40 - 50% людей, из которых 25 - 30% имели симптомные формы. Течение заражения было клинически типичным (Nicholson, 1992), при этом большинство случаев смерти связано с вторичной бактериальной пневмонией. Уровень смертности оценивался примерно в 1 на 4000 человек; это происходило преимущественно у очень молодых и очень старых.

Расчетная смертность от пандемии в США составила примерно 80 000 человек (Dauer и Serfing 1961), и аналогичное число, с поправкой на население, было и во многих других странах; таким образом, общая смертность, вероятно, превысила 1 миллион человек.

4.5. Особенности пандемий гриппа

Хотя изучение пандемии гриппа вызывает интерес у эпидемиологов и медицинских историков, оно также подчеркивает важность этого заболевания, которое периодически вызывает значительную заболеваемость, значительную смертность, а также является социально и экономически разрушительным. Кроме того, повторяющийся характер пандемий и наша признанная неспособность предсказать или сдержать их, указывает на то, что пандемии будут продолжаться. Поэтому важно проанализировать прошлое для получения информации, которая может помочь в будущем.

Из 10 пандемий, признанных всеми исследователями, которые произошли за последние 300 лет, точка происхождения для всех, где имеются данные указывается как Китай / Россия / Азия. Этот анализ ясно указывает на то, что следующая пандемия, вероятно, возникнет в этой области, и эта точка зрения поддерживается большинством экспертов.

Поскольку вирусные подтипы, вызывающие пандемическую инфекцию, не возникают в результате мутации существующих штаммов (см. выше),

происхождение этих вирусов является предметом значительных спекуляций и исследований. Из многих выдвинутых теорий наиболее правдоподобно предположить, что пандемические вирусы возникают как реассортанты штаммов вирусов человека и птиц. Таким образом, вирус птичьего гриппа, вероятно, из уток, в которых они широко распространены и имеют различные молекулы HA и NA, и вирус человеческого вируса гриппа инициируют двойную инфекцию в клетках того вида, в котором оба могут размножаться; любимым видом для этого является свинья. Геном вируса гриппа А содержит восемь отдельных фрагментов гена, и при условии, что все восемь представлены в потомстве вируса, не имеет значения, из какого родителя взяты эти фрагменты гена.

Результатом может быть реассортированный вирус, содержащий генетический материал, который определяет как патогенность для человека, так и гликопротеин птичьего гриппа, которому никогда не подвергалось большинство человеческой популяции, и к которому нет иммунитета. Именно в Китае, где проживает четверть населения Земли, и где утки, свиньи и люди живут в непосредственной близости и с самой высокой плотностью, наиболее вероятна такая реассортировка; это соотносится с точкой происхождения пандемических вирусов (см. выше) и мнениями многих авторитетов (Shortridge и Stuart-Harris, 1982).

Интервал времени между пандемиями варьируется от десятилетия (1889 - 1900 и 1957 - 68) до примерно 50 лет (1729-33 до 1781-1782); с течением времени интервал не увеличился и не уменьшился, что позволяет предположить, что увеличение населения и частоты путешествий не являются определяющими факторами. Интервал между пандемиями в период с 1700 по 1889 год составляет приблизительно 50 - 60 лет, а с 1889 года - 10 - 40 лет; таким образом он может сокращаться. Если руководствоваться последним опытом, следующая пандемия произойдет в течение 40 лет с момента последней и произойдет до 2008 года, считая от пандемии 1968 года или 2017 года, если рассматривать пандемию 1977 года. Эта последняя пандемия необычна во многих отношениях (Potter 1998), и ее включение в естественную историю пандемий является спорным. Неразумно пытаться искать шаблон для пандемий, который позволил бы делать прогнозы; но из истории пандемий

очевидно, что каждый прошедший год приближает следующую пандемию на год

Литература:

Beveridge, W.I.B. (1977) Influenza: the Last Great Plague. London: Heinemann.

Beveridge, W.I.B. (1991) The chronicle of influenza epidemics.Historical and Philosophic Life Sciences 13, 223-235.

Brown, M.W. (1932) Early epidemics of influenza in America. Journal of Medical Records 135, 449-451.

Burnet, F.M. and Clark, E. (1942) Influenza . London: Macmillan.

Christie, A.B. (1987) Infectious Disease. Edinburgh: Churchill Living-stone.

Chu, C.M., Shao, C. and Hou, C.C. (1957) Studies of strains of influenzavirus isolated during the epidemic in 1957 in Changchun.Voprosy Virusologii 2, 278-281.

Creighton, C. (1894) A History of Epidemics in Britain. London:Cambridge University Press.

Crosby, A.W. (1976) Epidemic and Peace, 1918. Westford, CT: Greenwood Press.

Crosby, A.W. (1989) America's Forgotten Pandemic. The Influenza of 1918. Cambridge: Cambridge University Press.

Dauer, C.C. and Ser¯ing, R.E. (1961) Mortality from influenza . 1957-58 and 1959-60. American Reviews of Respiratory Disease 83, 15-28.

Dunn, F.L. (1958) Pandemic influenza in 1957. Journal of the American Medical Association 166, 1140-1148.

Finkler, D. (1899) Influenza in twentieth century practice. In An International Encyclopaedia of Modern Medical Science ed.

Shipman, T.L. pp. 21-32, abstract 12. London: Sampson Law & Marston.

Fukumi, H. (1959) Summary report of the Asian influenzaepidemic in Japan, 1957. Bulletin of the World Health Organisation 20, 187-198.

Ghendon, Y. (1994) Introduction to pandemic influenza through history. European Journal of Epidemiology 10, 451-453.

Gill, C.A. (1928) The Genetics of Epidemics. London: Bailliere Tindall.

Glezen, W.P. (1996) Emerging infections: pandemic influenza . Epidemiology Year Reviews 18, 65-76.

Grist, N.R. (1979) Pandemic influenza1918. British Medical Journal ii, 1632-1633.

Hirsch, A. (1883) Handbook of Geographical and Historical Pathology. London: New Sydenham Society.

Hobson, D., Beare, A.S. and Ward-Gardener, A. (1972) Haemagglution inhibiting serum antibody titres as an index of the response of volunteers to intranasal infection with live attenuated strains of influenza virus. In Proceedings Symposium on Live Influenza Vaccines pp. 73-79. Yugoslav Academy of Science and Arts.

Jordan, E.O. (1927). Epidemic Influenza : a Survey. Chicago: American Medical AssociationLangmuir, A.D. (1961) Epidemiology of Asian influenza . American Reviews of Respiratory Diseases 83, 2-18.

MacNeal, W.J. (1919) The influenzaepidemic of 1918 in the American Expeditionary Forces in France and England. Archives of Internal Medicine 23, 657-688.

McDonald, J.C. (1958) Asian influenzain Great Britain 1957-58.

Proceedings of the Royal Society of Medicine 51, 1016-1018.

Molineux, T. (1694) Dr. Molineux's historical account of the late general coughs and colds; with some observations on other epidemic distemper. Philosophic Transactions of the Royal Society of London 18, 105-109.

Nicholson, K.G. (1992) Clinical Features of Influenza . Seminars of Respiratory Infections 7, 26-37.

Nicholson, K.G., Hay, A.J. and Webster, R.B., ed. (1998) Textbook of Influenza . Oxford: Blackwell Science.

Patterson, K.D. (1987) Pandemic Influenza1700-1900; A Study in Historical Epidemiology. New Jersey: Rowman & Littlefield.

Patterson, K.D. and Pyle, G.F. (1983) The diffusion of influenzain sub-Sahara Africa during the 1918-19 pandemic. Social Science and Medicine 17, 1299-1307.

Payne, A.M.-M. (1958) Symposium on the Asian influenzaepidemic, 1957. Proceedings of the Royal Society of Medicine 51, 1009-1015.

Potter, C.W. (1998) Chronicle of influenzapandemics. In Textbook of Influenzaed. Nicholson, K.G., Webster, R.F. and Hay, A.J. pp. 3-18. Oxford: Blackwell Science Ltd.

Potter, C.W. and Oxford, J.S. (1979) Determinants of immunity to influenzavirus infection in man. British Medical Bulletin 35, 69-75.

Pyle, G.F. (1986) The Diffusion of Influenza : Patterns and Paradigms.New Jersey: Rowan & Littlefield.

Pyle, G.F. and Patterson, K.D. (1984) Influenzadiffusion in European history: patterns and paradigms. Ecology of Disease 2, 173-184.

Shope, R.E. (1931) Swine influenza : experimental transmission and pathology. Journal of Experimental Medicine 54, 349-359.

Shortridge, K.F. and Stuart-Harris, C.H. (1982) An influenza epicentre? Lancet i, 812-813.

Starr, I. (1976) Influenzain 1918: recollections of the epidemic in Philadelphia. Annals of Internal Medicine 85, 516-518.

Taubenberger, J.K., Reid, A.I.L., Krafft, A.E. et al. (1997) Initial genetic characterization of the 1918 `Spanish' influenza virus. Science 275, 1793-1796.

Thompson, E.S. (1890) Influenza . London: Pervical.

Walters, J.H. (1978) Influenza1918: the contemporary perspective.Bulletin of the New York Academy of Medicine 54, 855-864.

Waring, J.I. (1971) A History of Medicine in South Carolina 1900-70.p. 33. South Carolina Medical Association.

Webster, R.G. and Laver, W.G. (1972) The origin of pandemic influenza . Bulletin of the World Health Organisation 47, 449-452.