

ВИРУСЫ ГРИППА

Грипп – это острое инфекционное вирусное заболевание человека, характеризующееся поражением респираторного тракта, лихорадкой, общей интоксикацией нарушением деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. Возбудителями гриппа являются *Influenzavirus A, B и C*.

Строение вируса. Вирион имеет сферическую форму, средние размеры, тип симметрии нуклеокапсида – спиральный. Является сложноорганизованным. Геном представлен однонитевой сегментированной минус-РНК (вирусы А и В имеют 8 сегментов, вирус С – 7). Сегментированная РНК вирусов предрасположена к генетическим рекомбинациям. Капсид состоит в основном из белка нуклеопротеина (NP) и окружен слоем матричного белка М1 и мембранного белка М2. Поверх этих структур располагается липопротеиновая оболочка, которая имеет клеточное происхождение и несет на своей поверхности гликопротеиновые шипы: гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (НА). У вирусов типа С нет НА.

Антигенные свойства. Вирусы гриппа имеют внутренние и поверхностные антигены. Внутренние антигены представлены нуклеопротеином (NP-белком) и М-белками. Поверхностные антигены – НА и НА – являются протективными. НА вируса гриппа связываются с рецепторами чувствительных клеток, а затем НА их модифицирует и вирус проникает в клетку путем эндоцитоза. НА участвует также в выходе из клетки новых вирионов и снижает вязкость секретов, облегчая проникновение вируса в нижние отделы респираторного тракта. Структура поверхностных антигенов вирусов гриппа А постоянно изменяется. В настоящее время известно 15 подтипов НА и 9 подтипов НА, но от человека стабильно выделяются только Н1, Н2, Н3 и N1, N2. Изменчивость вирусов гриппа А объясняется процессами, которые получили названия *антигенный дрейф* и *антигенный шифт*.

Антигенный дрейф – это незначительные изменения структуры поверхностных антигенов, которые происходят достаточно часто и обусловлены точечными мутациями в тех сайтах генома, которые отвечают за синтез и структуру антигенных детерминант НА и НА. В результате в популяции вирусов постоянно появляются новые сероварианты, которые незначительно отличаются от исходного штамма и обуславливают периодические эпидемии гриппа. Так, через 2-3 года циркуляции любого штамма среди людей структура протективных антигенов настолько меняется, что выработанный ранее иммунитет лишь частично защищает от заболевания.

Антигенный шифт – это значительные изменения структуры поверхностных антигенов вируса гриппа А, которые обусловлены пересортировкой и полной заменой гена, кодирующего НА или НА определенной разновидности. Шифт происходит редко и обычно является результатом рекомбинаций, происходящих при попадании в одну клетку двух разных подтипов вирусов. В результате шифта полностью заменяется структура антигена и образуется новый подтип вируса, который становится причиной пандемии. Считается, что источником новых подтипов могут быть вирусы гриппа животных.

Репродукция. Для вирусов гриппа специфическими рецепторами являются соединения, содержащие сиаловую кислоту. Молекулы НА возбудителя группа связываются с рецептором, образуя «эндоцитарную вакуоль», в результате чего вирус проходит внутрь клетки путем эндоцитоза. В клетке происходит частичная депротеинизация, и сердцевина вириона транспортируется к ядру клетки. На ядерной

оболочке происходит завершение депротеинизации, и в ядро проникает нуклеокапсид. В ядре клетки происходит транскрипция генов, в которой участвуют полимеразный комплекс вируса и белок NP. При репликации генома транскрибируется вся нить сегмента РНК. Сначала образуется плюс-нить, затем на матрице образуется минус-нить дочерних РНК. Сборка нуклеокапсида происходит в ядре. Формирование вирусных частиц идёт на клеточных мембранах, в которые к этому времени уже встроены НА и NA, а выход из клетки происходит путём «почкования».

Культивирование. Культивировать вирусы гриппа можно в курином эмбрионе, в культуре клеток (первичная культура клеток почек обезьян, клетки почек собак, почек макак-резус и т.п.) и в организме лабораторных животных.

Резистентность. Вирусы гриппа чувствительны к высоким температурам, УФ-облучению, жирорастворителям. Могут некоторое время сохраняться при низких температурах – в течение недели не погибают при 4°C.

Эпидемиология. Грипп – это антропонозная инфекция. Основным механизмом передачи – аэрогенный, путь – воздушно-капельный. Возможна контактная передача (через инфицированные руки или предметы). Грипп высококонтагиозное заболевание. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют вирусы гриппа А, которые поражают как человека, так и животных, и вызывают эпидемии и пандемии с высокой смертностью.

Входными воротами инфекции, как правило, являются верхние дыхательные пути, но вирус может проникнуть сразу в альвеолы, вызывая развитие атипичной пневмонии. Первичная репродукция вирусов происходит в клетках эпителия респираторного тракта. Инфицированные клетки начинают вырабатывать интерферон, обладающий неспецифическим противовирусным действием. Развиваются воспаление, отек, набухание базальной мембраны, происходит слущивание поверхностного эпителия. Через повреждённые эпителиальные барьеры вирус гриппа А проникает в кровоток вызывает виремию. Всасывание продуктов распада клеток также оказывает токсическое и сенсибилизирующее действие на организм. Вирус повреждает эндотелий капилляров, что повышает проницаемость сосудов, вызывает геморрагии и нарушение микроциркуляции крови. При гриппе может развиваться временный иммунодефицит, приводящий к вторичным бактериальным инфекциям.

Инкубационный период длится от нескольких часов до нескольких дней. Клинические проявления сохраняются 3-7 дней. При гриппе А начало болезни острое, у больного обычно наблюдаются лихорадка с ознобом, суставные и мышечные боли, головная боль. Развивается катар верхних дыхательных путей. Возможно развитие нейротоксикоза, что может привести к смерти (чаще у детей). Характерен геморрагический синдром, опасное осложнение – геморрагическая пневмония и отек легких. Редко и чаще у детей бывают боли в животе, тошнота, рвота, диарея. Грипп В, как правило, протекает легче, чем грипп А, и может сопровождаться такими симптомами, как конъюнктивит, глазная боль, фотофобия. Кроме того, вирус типа В не обладает нейротропностью. Грипп, вызванный вирусами типа С, протекает легко.

Осложнения при гриппе проявляются в виде бактериальной суперинфекции, обычно вызванной пневмококками или золотистым стафилококком. Грипп А может осложняться нарушениями функций нервной, сердечно-сосудистой систем, печени, почек.

Постинфекционный иммунитет достаточно длителен и прочен, но высокоспецифичен.

Микробиологическая диагностика. Осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/249_2

Экспресс-методы. Для подтверждения диагноза проводят молекулярно-биологическое исследование (ПЦР-тест) мазков со слизистой оболочки ротоглотки. ПЦР является стандартом диагностики гриппа и применяется в сезон подъема заболеваемости, при тяжелом течении респираторных заболеваний, но чаще используется при госпитализации пациентов. Также для ранней диагностики и скрининга гриппа по клинико-эпидемиологическим показаниям проводят иммунохроматографическое (ИХГ) экспресс-исследование носоглоточного мазка на вирус гриппа А и вирус гриппа В.

Серологическая диагностика. Для ретроспективной диагностики перенесенной инфекции в сыворотке крови больного выявляют специфические антитела путем постановки ИФА либо любой другой реакции (РТГА, РСК). Диагностическим критерием является наличие четырехкратного нарастания титров специфических антител класса IgG в парных сыворотках. Серологическая диагностика гриппа актуальна в научных целях и для эпидемиологического контроля.

В период эпидемических подъемов заболеваемости гриппом окончательный диагноз может быть установлен на основании клинических и эпидемиологических данных.

Лечение. В большинстве случаев течение гриппа доброкачественное и требует только симптоматического лечения. Неспецифически угнетает размножение вирусов α -интерферон, препараты которого применяют интраназально. Можно применять индукторы эндогенного интерферона. Для этиотропного лечения используют различные противовирусные химиотерапевтические препараты (ремантадин, арбидол, озельтамивир и др.), эффективность которых проявляется в первые 48 ч от начала заболевания. При тяжелых формах гриппа можно применять противогриппозный донорский иммуноглобулин и нормальный иммуноглобулин человека. Если присоединяется бактериальная инфекция, назначают антибиотики.

Профилактика. Для неспецифической профилактики гриппа показаны противоэпидемические мероприятия, ограничивающие распространение вирусов гриппа аэрогенно и контактно (изоляция больных, карантин в детских коллективах и лечебных учреждениях, дезинфекция белья и посуды, ношение марлевой повязки, тщательное мытье рук). Большое значение имеет повышение общей сопротивляемости организма. Для неспецифической противовирусной профилактики применяют интраназально препараты с α -интерферона и оксолина. Для экстренной химиопрофилактики можно применять ингибиторы нейраминидазы, а также арбидол и ремантадин (в течение не менее 2-3 недель).

Специфическая плановая профилактика заключается в вакцинации. Вакцинирование проводят не менее чем за месяц до начала эпидемического сезона (октябрь-ноябрь). Для поддержания напряжённого иммунитета требуется ежегодная ревакцинация. Разработано несколько разновидностей вакцин для профилактики гриппа А и В, приготовленных на основе штаммов, прогностически актуальных в данный эпидемиологический сезон. В России разрешены к применению следующие вакцины: живые аллантоисные (интраназальная), инаktivированные цельновирионные (парентеральная-подкожная), химические (в том числе полимер-субъединичная), сплит-вакцины.