

ОГЛАВЛЕНИЕ

Авторский коллектив	4
Предисловие	5
Список сокращений и условных обозначений	7
Введение	9
Глава 1. Этиология гриппа. Структура и свойства генома вируса гриппа (Е.И. Бурцева)	10
Глава 2. Пандемии и современные особенности эпидемиологии гриппа (Е.И. Бурцева)	17
Глава 3. Эпидемиологический надзор за гриппом (Е.И. Бурцева, А.Ф. Попов, Н.Ю. Пшеничная)	27
Глава 4. Патогенез гриппа (А.Ф. Попов, Н.Ю. Пшеничная)	33
Глава 5. Клиническая картина гриппа (Н.Ю. Пшеничная, А.Ф. Попов)	43
Глава 6. Дифференциальная диагностика гриппа (А.Ф. Попов, Н.Ю. Пшеничная)	64
Глава 7. Лабораторная диагностика гриппа (С.Б. Яцышина, Е.И. Бурцева)	77
Глава 8. Лечение гриппа (Н.Ю. Пшеничная, А.Ф. Попов)	89
Глава 9. Вакцинопрофилактика гриппа (Е.И. Бурцева, А.Ф. Попов)	125
Глава 10. Противоэпидемические мероприятия, направленные на профилактику инфекции. Неспецифическая профилактика гриппа. Химиопрофилактика (А.Ф. Попов, Н.Ю. Пшеничная)	137
Глава 11. Грипп у беременных (Н.Ю. Пшеничная, А.Ф. Попов)	149
Глава 12. Клиническая эпидемиология гриппа у детей. Особенности ведения педиатрических пациентов (Е.Р. Мескина)	164

ВВЕДЕНИЕ

Грипп остается серьезной проблемой для систем здравоохранения всех стран мира, несмотря на достижения современной медицинской науки и успехи в лечении. Непредсказуемость мутаций вирусов гриппа, постоянно существующая угроза возникновения пандемии гриппа диктуют необходимость постоянного эпидемиологического надзора за этой инфекцией, включая молекулярно-генетический мониторинг. Смена циркулирующих штаммов вирусов обязывает ежегодно обновлять состав противогриппозных вакцин. Серьезные, иногда фатальные, осложнения гриппа требуют своевременной постановки диагноза и начала противовирусной терапии, позволяющей их избежать. Особого внимания со стороны медицинских работников требуют пациенты, входящие в группу риска по тяжелому, осложненному течению гриппа. Пандемия COVID-19 на время подвинула грипп с главенствующей его роли среди других острых респираторных вирусных инфекций по частоте тяжелых форм и летальных исходов. Однако пандемия завершается, и грипп возвращается на свое место, смещая SARS-CoV-2 с пьедестала лидера среди респираторных вирусов, а вместе с этим должно вернуться понимание того, что грипп — это совсем иная, отличная от COVID-19, инфекция, требующая других подходов к этиотропной и патогенетической терапии. Переосмысление подходов к ведению пациентов с респираторными инфекциями в связи с возвращением гриппа позволит избежать ошибок при оказании медицинской помощи. Вопросам этиологии и эпидемиологии, патогенеза, дифференциальной и лабораторной диагностики, терапии неосложненных и осложненных форм, специфической и неспецифической профилактики гриппа, в том числе и в группах риска, а также особенностям коинфекции гриппа и COVID-19 посвящена эта книга, основанная как на мировых достижениях в этой области, так и на собственном многолетнем опыте работы авторов с этой инфекцией.

Глава 1

Этиология гриппа. Структура и свойства генома вируса гриппа

Вирионы вируса гриппа представляют собой частицы сферической формы диаметром 80–120 нм и содержат сегментированную, линейную, негативную (комплементарную) однонитчатую рибонуклеиновую кислоту (РНК), на долю которой приходится 1–5% массы вириона (рис. 1.1, см. цв. вклейку).

Число сегментов РНК различно: восемь — у вирусов гриппа А и В, семь — у вирусов гриппа С и D. По современным данным, сегменты РНК кодируют до 17 вирусных белков, основная часть которых входит в состав вириона, а некоторые белки присутствуют только в зараженной клетке, то есть являются неструктурными (см. рис. 1.1 на цв. вклейке) [1].

На поверхности вириона различают «шипы» двух его белков — гемагглютинина (hemagglutinin, HA) и нейраминидазы (neuraminidase, NA). Основные функции HA связывают с прикреплением и проникновением, в частности, специфичностью к сиаловым рецепторам на поверхности клетки-хозяина, слиянием вирусной частицы с эндосомальной мембраной и освобождением генетического материала. Со структурой HA связывают эффективность активности умифеновира [2].

Нейраминидаза (NA) — антиген и фермент, препятствует агрегации вновь образованных вирионов и их дальнейшему распространению. С последним белком связаны разработки дизайна препаратов с антинейраминидазной активностью (осельтамивира, занамивира и Перамивира®).

Основу вирусной оболочки составляет мембранный белок M1, который играет существенную роль в сборке и почковании вируса гриппа. Трансмембранный M2-белок функционирует как ионный канал для снижения рН внутри вирусной частицы на ранних стадиях вирусной инфекции, что необходимо для высвобождения вирусного генома в цитоплазму зараженной клетки. Со структурой и свойствами M2-белка связывают чувствительность вирусов гриппа к препаратам адамантанового ряда (амантадина, римантадина).

Внутри вириона находится рибонуклеопротеин (ribonucleoprotein, RNP), который содержит сегменты РНК (ribonucleic acid, RNA), связанные с нуклеопротеином (nucleoprotein, NP) и белками полимеразного комплекса (PA, PB1/PB1-F2 и PB2), ответственными за преодоление межвидового барьера и индукцию апоптоза. Подавление функции фермента RNP-полимеразы связывают со специфической активностью противогриппозного препарата балоксавир марбоксил [3].

Один из сегментов РНК кодирует два неструктурных белка — NS1 и NS2/NEF, участвующих в подавлении индукции интерферона (ИФН).

Классификация вируса гриппа. Четыре из семи родов семейства *Orthomyxoviridae* объединяют все известные на сегодняшний день типы вируса гриппа — *Alfainfluenzavirus* (грипп типа А), *Betainfluenzavirus* (грипп типа В), *Gammainfluenzavirus* (грипп типа С) и *Deltainfluenzavirus* (грипп типа D), напоминающих друг друга морфологически, но различаемых по антигенным свойствам внутренних белков (NP и М) [1].

Вирус гриппа типа А имеет достаточно широкий круг восприимчивых хозяев (человек, птицы водного и околородного пространства, свиньи, лошади, тюлени, летучие мыши), способен вызывать ежегодные эпидемии и крайне редко принимать форму пандемического распространения.

Вирусы гриппа типа А подразделяют на подтипы, основываясь на антигенных свойствах поверхностных белков HA и NA. В настоящее время выделяют 18 подтипов HA (H1–H18) и 11 подтипов NA (N1–11), которые не дают серологических перекрестных реакций. Сочетание HA и NA вируса гриппа А определяет его подтип. В настоящее время лишь три подтипа вируса гриппа А человека — А (H1N1)/А (H1N1)pdm09, А (H2N2) и А (H3N2) были способны вызвать крупные пандемии, сменяя друг друга с последующим периодом устойчивой эпидемической активности [1]. Интересным является факт, что с появлением нового подтипа вируса гриппа А старый вариант «уходил» из циркуляции среди людей; исключение составил вирус гриппа А (H3N2) в 1977 г., который с возвратом в циркуляцию вируса гриппа А (H1N1) продолжает циркулировать и в настоящее время.

Известны вирусы гриппа птиц подтипов А (H5N1) и А (H7N9), которые могут инфицировать людей без последующей устойчивой передачи контактным лицам, но при этом способные вызывать тяжелые формы заболевания с летальными исходами до 60% [4–6]. Помимо данных подтипов, вирусы гриппа птиц А (H5N6), А (H5N8), А (H6N1), А (H7N2), А (H7N3), А (H7N4), А (H7N7), А (H9N2), А (H10N3) и вирусы гриппа

свиней А (H1N1)v, А (H1N2)v и А (H2N3)v также способны передаваться от птиц и свиней к человеку при относительно тесных контактах, вызывая заболевания.

Вирус гриппа типа В имеет ограниченный круг восприимчивых хозяев и способен инфицировать человека (описаны случаи у собак, свиней, тюленей), при этом штаммы вируса гриппа типа В практически ежегодно участвует в эпидемических подъемах заболеваемости, циркулируя совместно с вирусом гриппа типа А. В конце 1980-х годов произошло разделение вируса гриппа типа В на две эволюционные линии, получившие названия по их «родоначальникам» — линия В/Виктория-подобных и линия В/Ямагата-подобных, которые не имеют между собой перекреста по антигенным и генетическим свойствам, что стало основанием для конструирования четырехвалентных вакцин [1].

Вирус гриппа типа С вызывает только редкие спорадические случаи заболевания в основном у детей и не представляет эпидемической значимости [1].

Вирус гриппа типа D инфицирует преимущественно крупный рогатый скот и другие виды небольших жвачных животных [7], крайне редко — свиней и лошадей [8]. Серологические исследования выявили наличие специфических антител к этому типу вируса у людей, контактирующих с крупным рогатым скотом [9].

Таким образом, с 2009 г. эпидемическую актуальность для человека представляют четыре вируса гриппа: А (H1N1)pdm09, А (H3N2), В/Виктория- и В/Ямагата-подобные.

Систематика. Согласно международной номенклатуре обозначение штамма вируса гриппа, выделенного от человека, включает тип (А, В и С)/место изоляции/лабораторный номер/год изоляции (подтип или эволюционную линию), например: А/Калифорния/7/2009(H1N1)pdm09, А/Москва/10/1999/(H3N2), В/Вашингтон/02/2012 (линия В/Виктория-подобных), В/Пхукет/3073/2013 (линия В/Ямагата-подобных).

Изменчивость вирусов гриппа. Вирусы гриппа человека подвержены изменениям, которые приводят к формированию новых антигенных вариантов с сохранением того же подтипа (дрейф-варианты) или появлением нового подтипа (шифт-варианты).

Дрейф-варианты характерны для всех типов/подтипов вируса гриппа, которые отличаются в основном по свойствам поверхностных белков (НА и NA) за счет появляющихся в их структуре мутаций (замены аминокислот, вставки, делеции). Одинаковый дрейф-вариант способен вызвать заболевание, преодолев иммунитет, полученный от предыдущего

штамма после перенесенного заболевания или вакцинации. С дрейфовой изменчивостью вирусов гриппа связывают ежегодные эпидемии и высокую восприимчивость всех возрастных групп населения. Необходимо также отметить, что дрейфовая изменчивость для разных типов/подтипов вируса гриппа различается и может проявлять себя в течение эпидемического сезона [характерно для А (H3N2)] или нескольких лет (характерно для вируса гриппа В) и является основанием для выработки ежегодных рекомендаций по составу гриппозных вакцин для стран Северного и Южного полушарий [10].

Появление нового подтипа вируса гриппа А, шифт-варианта, связывают с разными механизмами: адаптацией вируса гриппа птиц или других животных к организму человека [пример пандемии 1918 г. — А (H1N1)] или реассортацией, предполагающей обмен генами между вирусами разных хозяев, чаще человека и птиц [примеры пандемий 1957 г. — А (H2N2) и 1968 г. — А (H3N2)], и генетических линий вирусов гриппа свиней [пример пандемии 2009 г. — А (H1N1)pdm09] [11].

Факторы патогенности. Вирус гриппа типа А, начинающий пандемический цикл, или вирус гриппа В (появление новой эволюционной линии) характеризуются высокой эпидемической активностью и вирулентностью, чаще всего обусловлены обновлением/заменой в структуре вируса гемагглютинина и/или нейраминидазы, более редко — внутренних белков. Однако отмечено, что такие новые варианты, «родоначальники» циклов, не способны к продолжительной циркуляции без изменения антигенных свойств с прогрессирующим снижением ее соответствия особенностям специфического коллективного иммунитета. С каждой последующей эпидемией возрастает гетерогенность популяции вируса, причем у единичных штаммов могут выявляться признаки (антигенная структура, чувствительность к рецепторам восприимчивых клеток и ингибиторам сыворотки, инфекционная активность и др.), не свойственные большинству ее представителей. Не всегда вирус в своем эволюционном развитии может устойчиво «закрепить» какой-либо признак [как примеры — реассортация генов между штаммами вирусов гриппа А (H1N1) и А (H3N2), эволюционными линиями вируса гриппа В; резистентность к препаратам с антинейраминидазной активностью].

Особый интерес представляет вирус гриппа А (H1N1)pdm09, вызвавший пандемию 2009 г. В период 12-летней циркуляции он доминировал в этиологии эпидемий 5 раз (2009–2010, 2010–2011, 2012–2013, 2015–2016, 2017–2022), и именно в эти сезоны регистрировали более высокую смертность от пневмоний, этиологически связанных с этим вирусом.

На фоне относительно стабильных антигенных свойств циркулирующих штаммов вируса гриппа А (H1N1)pdm09 результаты генетических исследований показали, что вирулентность штаммов, выделенных из аутопсийных материалов, связана с мутацией в рецептор-связывающем сайте гемагглютинина (с заменой аспарагиновой кислоты на глицин или аспарагин в 222/223 позиции). Вирус в этом случае получает специфичность к α 2,3-рецепторам клеток респираторного тракта нижних отделов респираторного тракта, что приводит к развитию тяжелой вирусной пневмонии [12, 13]. С аминокислотной заменой S328I/F в сайте протеолиза НА связывают приобретением вирусом нейровирулентных свойств; заменой E627K в полимеразном белке PB2 — повышением репликативного потенциала вируса при пониженной температуре и ростом вирулентности; заменами E14–F55 — усилением контагиозности и заменой E125D — противодействием активности ИФН и других интерлейкинов (IL), индукции апоптоза.

Другим примером может служить вирус гриппа А (H3N2), циркулирующий с 1968 г. С того момента вирус подвергался дрейфовой изменчивости наиболее часто по сравнению с другими типами/подтипами вируса гриппа. В последние годы отмечена гетерогенность его популяции, представленная одновременной циркуляцией представителей разных генетических групп (различия по аминокислотным заменам в НА), отличающихся и по антигенным свойствам. Например, в 2016–2017 гг. это А/Гонконг/4801/2014 (группа 3С.2а), А/Бальзано/7/2016 (группа 3С.2а1, доминирующий), А/Швейцария/9715293/2013 (группа 3С.3а); в 2021–2022 гг. популяция вируса была представлена А/Камбоджа/e826360/2020 (группа 3С.2а1b.2а.1) и А/Дарвин/9/2021 (группа 3С.2а1b.2а.2), последний из которых доминировал в эпидемическом сезоне и представлял собой новый дрейф-вариант. Это позволяет штаммам преодолевать поствакцинальный иммунитет и быть причиной высокой заболеваемости, тяжелых и летальных форм.

Отдельные мутации во внутренних генах вирусов гриппа могут также привести к изменению вирулентности, репликативной способности, адаптации к новым хозяевам. Достоверно доказана роль белков полимеразного комплекса (PB1, PB2 и PA) пандемических вирусов гриппа А (H2N2), А (H3N2) и А (H1N1)pdm09, позволивших им преодолеть межвидовой барьер и приобрести способность передаваться от человека к человеку [1, 13].

Устойчивость в окружающей среде. Вирусы гриппа могут распространяться до 3–4 м при чихании и кашле больного человека. Устойчивость

увеличивается по мере снижения температуры и влажности окружающей среды. Например, при комнатной температуре вирусы гриппа сохраняют свою жизнеспособность до 15–48 ч (зависит от состава предметов); при +4 °С (в бытовом холодильнике) — до 7 сут, при низких температурах, особенно глубоком замораживании (–70 °С или в жидком азоте) — десятки лет. Коллекции штаммов вирусов гриппа обычно хранят в высушенном состоянии при температуре +4 °С. Вирусы гриппа чувствительны к нагреванию (более 56 °С), небольшим концентрациям хлора, озона и ультрафиолетовому облучению.

Резервуар и источник инфекции. Вирусы гриппа человека типов А, В и С относят к типичным антропонозам, при этом основным источником инфекции является больной человек с клинически манифестированными и стертыми формами заболевания. Путь передачи инфекции — воздушно-капельный. При выполнении процедур, при которых может происходить генерация аэрозолей (интубация, бронхоскопия и др.), возможен также воздушно-пылевой (аэрозольный) путь передачи вируса.

Риск инфицирования окружающих людей определяют два фактора: количество вируса в слизи верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома. В остром периоде вирус накапливается в эпителиальных клетках дыхательных путей в больших концентрациях — до 10⁴ тканевых цитопатогенных доз (ТЦД₅₀) в 1 мл слизи, в то время как для заражения достаточно несколько капель носоглоточного отделяемого. Средняя продолжительность выделения вирусов может составить до 7–10 сут, максимальные сроки — до 25 сут. Максимальная заразность наблюдается в первые дни болезни, когда при кашле и чихании с капельками слизи вирусы интенсивно выделяются во внешнюю среду.

Длительное выделение вируса наблюдали у больных с тяжелыми формами гриппозной инфекции, а также при формировании резистентности к противовирусным препаратам на фоне проводимой терапии.

Известным фактом является то, что в природе резервуар вирусов гриппа типа А поддерживают птицы водного и околородного пространства, некоторые млекопитающие (свиньи, лошади), а также обитатели морей (тюлени) [1, 5–7]. Грипп у птиц — это кишечная инфекция с соответствующей локализацией возбудителя и доминирующим механизмом передачи через воду или контактно-бытовым путем. Большинство подтипов вируса гриппа А не вызывают инфекционного заболевания у птиц, за исключением высокопатогенных штаммов подтипов А (Н5N1), А (Н5N6), А (Н7N7), А (Н7N9) и А (Н9N2), которые наряду с эпизоотиями среди

птиц способны инфицировать людей при тесном контакте без последующей передачи от человека к человеку (описаны отдельные случаи среди близких родственников). В таких случаях вирус может передаваться воздушно-капельным и контактно-бытовым путем как при вдыхании, так и при заносе вируса с загрязненными руками через рот или конъюнктиву глаз, например при разделывании живой птицы.

За время наблюдения к июлю 2022 г. известны случаи инфицирования людей вирусами гриппа птиц (большинство из них в Китае) подтипами А/Н3N8 (2 случая); А/Н5 [в том числе А (Н5N1) – 864 случая, из них 53% – с летальным исходом; А (Н5N6) 79/42% соответственно; А (Н5N8) – 7 случаев]; А/Н7 [в том числе А (Н7N9) – 1568/39% соответственно; А (Н7N4) – 1 случай]; А (Н9N2) – 24 случая, 2 из которых – с летальным исходом; А (Н10N3) – 1 случай и вирусами гриппа свиней (в основном в США) подтипами А (Н1N1)v – 18 случаев; А (Н1N2)v – 30 случаев; А (Н3N2)v – 434 случая.

Случаи инфицирования людей вирусами гриппа птиц и свиней регистрировали в разных возрастных группах, разной степени тяжести. Чаще всего они были связаны с тесными контактами с птицей и свиньями. В то же время, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), различные подтипы вируса гриппа А продолжают детектировать среди птиц в странах Европы, Азии и Африки.

Список литературы

