

# **ВИРУСЫ ГРИППА**

**патогенез, антигенная изменчивость, пандемии гриппа, лечение**

**Татьяна Николаевна Ильичева**

**д.б.н., доцент, зав. лабораторией  
серодиагностики гриппа**

# Патогенез

- Грипп передается воздушно-капельным путем, причем очень эффективно. Во время эпидемий отношение инфицирование : клинические проявления составляет 3:1 - 9:1, т.е. грипп - это высоко контагиозная инфекция.
- В начале инфицируются клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей. Некроз этих клеток приводит к появлению обычных симптомов острой респираторной инфекции (лихорадка, катар верхних дыхательных путей, мышечные боли, головная боль, анорексия).
- Обычно заболевание проходит за 3-7 дней (+ восстановление). Смертельные исходы от первичного гриппа очень редки и зависят в большей степени от хозяйских факторов, чем от вирулентных свойств вируса. Однако, повреждение дыхательного эпителия способствует вторичной бактериальной инфекции, которой объясняются большинство смертельных случаев при гриппе.

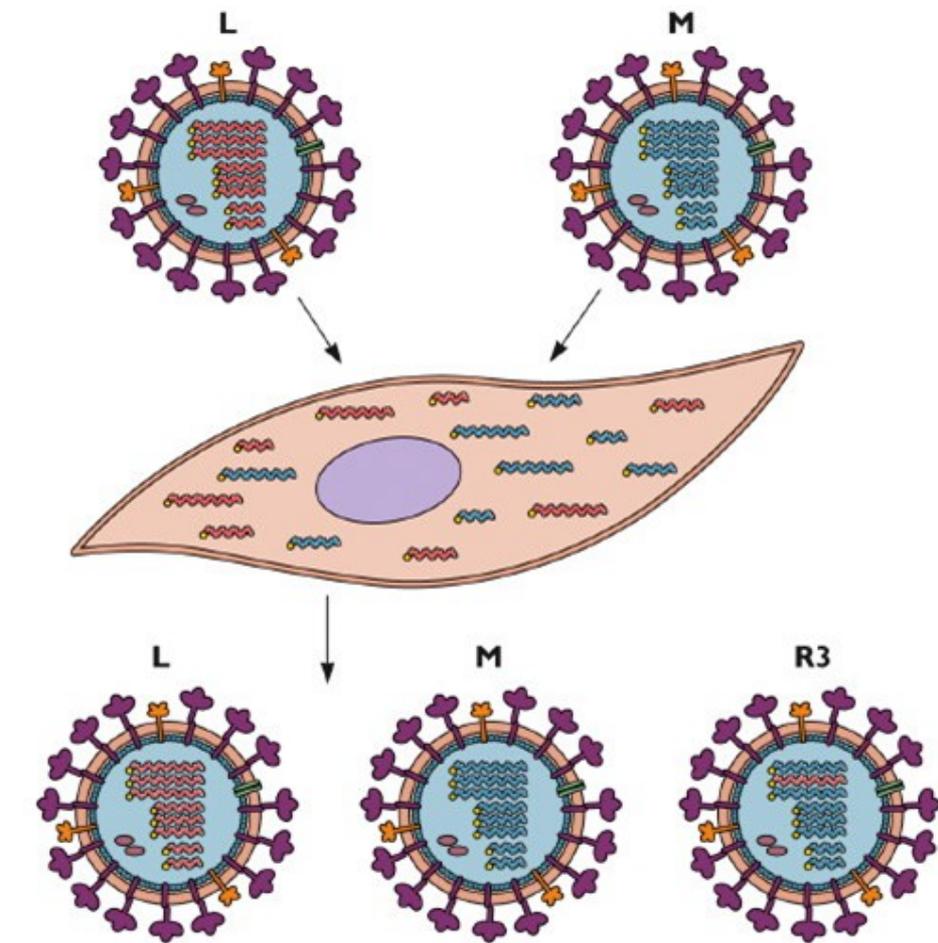
# Виды антигенной изменчивости вирусов гриппа

- **Антигенный дрейф** – накопление мутаций в РНК, которые приводят к заменам в антигенных детерминантах молекул HA и NA. Антигенный дрейф приводит к небольшим изменениям внутри субтипа.
- Дрейф-варианты вируса могут вызвать эпидемии, но не пандемии
- **Антигенный шифт** происходит вследствие изменения целых сегментов вирусного генома, которые приводят к большим изменениям в антигенной характеристике молекул HA и NA.
- Антигенный шифт может приводить к появлению пандемических штаммов вируса гриппа.

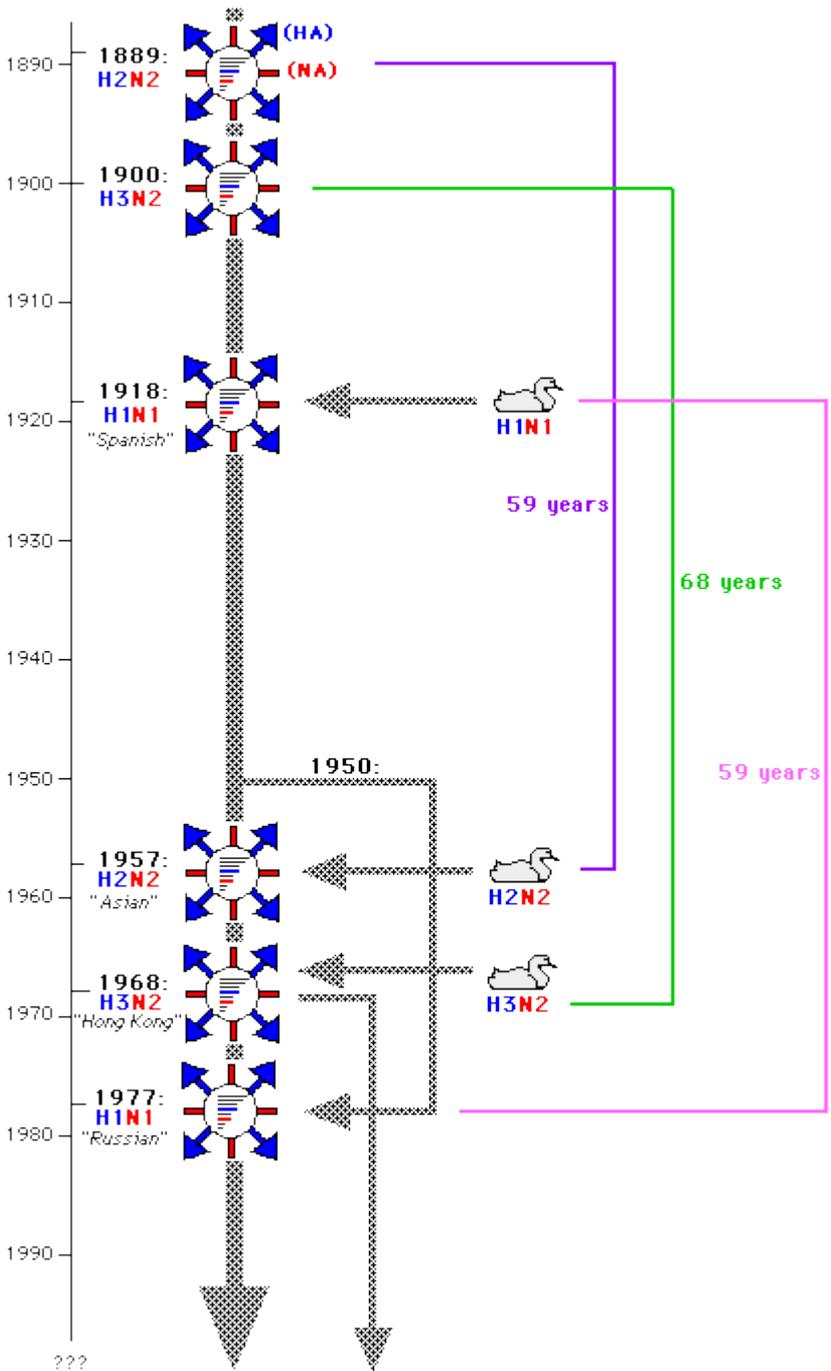
Реассортация – один из путей появления новых пандемичных вариантов вируса.

- Теоретически, 8 сегментов РНК двух родительских вирусов могут давать 256 возможных реассортантов.
- Однако, процесс реассортации имеет некоторые ограничения, обусловленные необходимостью функционального соответствия белков, взаимодействующих в ходе цикла репродукции вируса

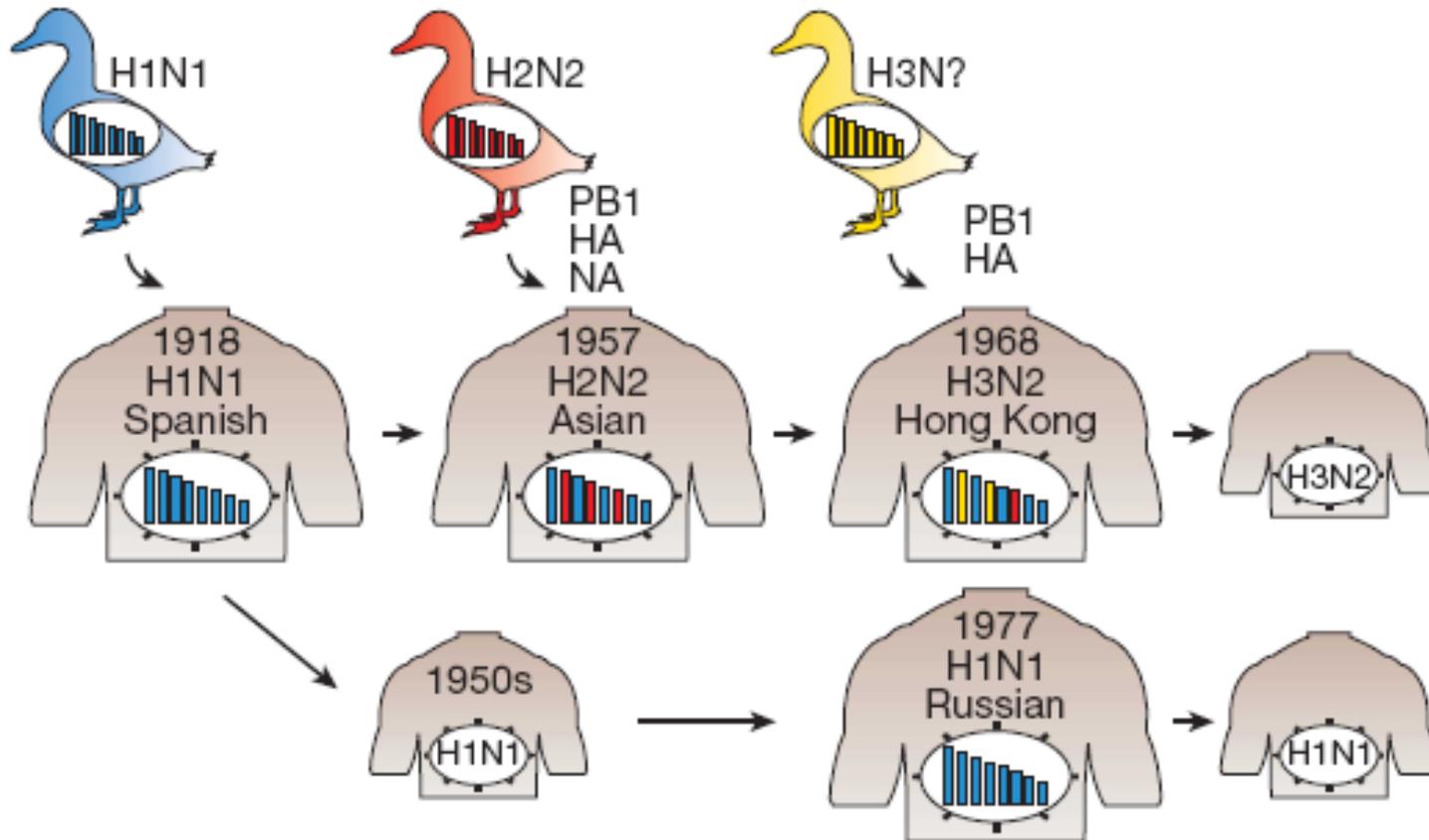
# Возможный механизм появления пандемического штамма – реассортация геномов



# Пандемии гриппа



# Происхождение пандемических вирусов гриппа А

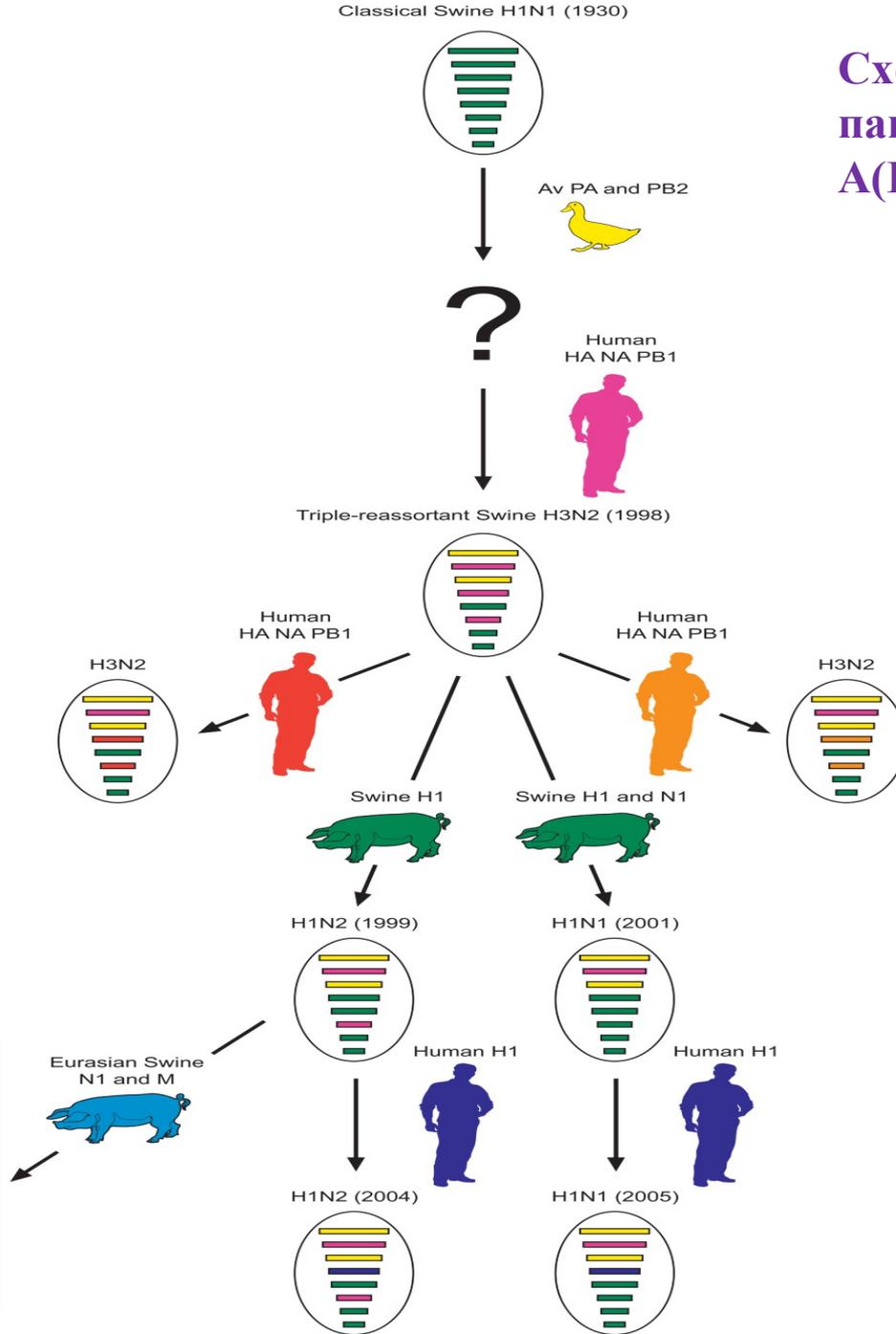


## Первая пандемия гриппа в XXI в.

- Вирус A(H1N1)pdm09 свиного происхождения первоначально вызвал вспышку заболеваемости в Мексике и США в марте и апреле 2009 г.
- Вирус распространился по планете с такой быстротой, что 11 июня 2009 г. ВОЗ официально объявила первую пандемию гриппа в XXI в.
- Через несколько дней после первых сообщений из Мексики и США были расшифрованы полные геномы нескольких изолятов, филогенетики определили комплексное происхождение вируса.
- В течение нескольких недель был получен вакцинный штамм, и началось производство вакцины.

- С помощью молекулярного анализа было выяснено, что пандемический вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 – это результат генетической реассортации вирусов человека, свиньи и птиц, которая произошла в организме свиньи, хотя свидетельств прямой передачи этого вируса от свиньи к человеку нет.
- В 2010 г. заболеваемость пошла на спад, и 10 августа Генеральный секретарь ВОЗ М. Чен объявила об окончании пандемии и наступлении постпандемического периода. Меньше чем за полтора года пандемия затронула 214 стран и территорий мира и стала причиной смерти по меньшей мере 18449 человек.

# Схема появления пандемического вируса A(H1N1)pdm 09



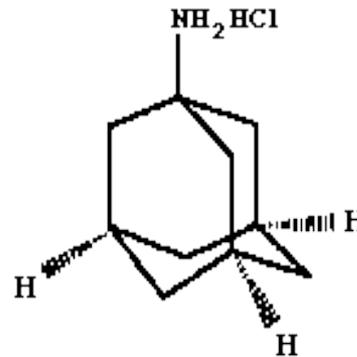
North American/  
Eurasian  
Reassortant  
H1N1 (2009)



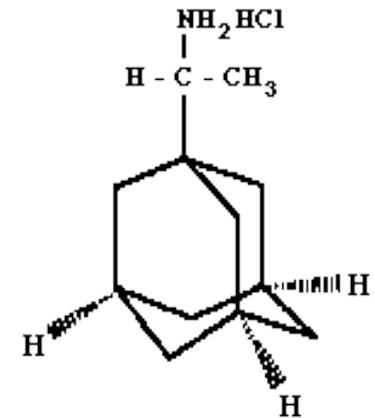
# Лечение

- Амантадин и ремантадин активны против вирусов гриппа А. Они блокируют ионные каналы в мембране. Мишенью обоих препаратов служит белок (M2), устойчивость к препаратам кодируется в гене гемагглютинина.
- В настоящее время не более 20% всех циркулирующих в человеческой популяции вирусов гриппа чувствительны к ремантадину.

Amantadine:



Rimantadine:



# Анти-нейраминидазные препараты

- Благодаря важной роли, которую играет нейраминидаза в патогенезе гриппа, она также используется как мишень в поиске новых противовирусных препаратов. Активный сайт нейраминидазы – 11 высоко консервативных аминокислотных остатков.
- Синтетические аналоги сиаловой кислоты хорошо работают против нейраминидазы, но их необходимо давать интраназально. Наиболее эффективны они в профилактических целях и в самом начале клинических проявлений. Затем они слабо эффективны.
- Тами Флю (озелтамивир) – препарат в виде порошка, таблеток или капсул, эффективно ингибирующий нейраминидазную активность.
- Реленза (занамивир) – препарат в виде ингаляций, эффективно ингибирующий нейраминидазную активность.

# Вакцины

- Изолированный гемагглютинин НА дает хорошую защиту (около 60-80%). Вакцины получают заражением развивающихся куриных эмбрионов штаммами вируса с необходимым серотипом НА. Таким образом нарабатывают большие количества вируса (дешевый и эффективный способ), затем вирус очищают и инактивируют формалином.
- Вакцину вводят подкожно. Если используется новый антигенный серотип вируса, то для формирования напряженного иммунитета необходимо ввести 2 дозы (доза зависит от возраста пациента).
- Живая вакцина производится в культуре клеток на основе аттенуированных (ослабленных) штаммов вируса гриппа. Вводится интраназально

## **Состав трехвалентной вакцины, рекомендованной ВОЗ на 2017-2018 гг.**

- A/Michigan/45/2015 (H1N1pdm09) ;
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2);
- B/Brisbane/60/2008 (линия Виктория).