

Министерство здравоохранения Российской Федерации
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования
**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

УТВЕРЖДЕНО
Решением
Учебно-методического совета
ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России
29 июня 2020 г.

А. Н. КАИРА, В. Ф. ЛАВРОВ

ГРИПП

Учебное пособие

Москва
2020

УДК 616.921.5(075.8)

ББК 55.142я73

К-155

Организации-разработчики – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – член-корреспондент РАН, профессор Д. А. Сычев) и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» (директор – член-корреспондент РАН, профессор РАН О. А. Свитич).

Грипп: Учебное пособие. / А. Н. Каира, В. Ф. Лавров; ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2020. – 107 с. ISBN 978-5-7249-3182-3.

Цель учебного пособия заключается в предоставлении необходимого объема знаний в области эпидемиологии и профилактики гриппозной инфекции. В учебном пособии рассмотрены основные закономерности эпидемического процесса, клиники, патогенеза, лабораторной диагностики и вакцинопрофилактики гриппа.

Учебное пособие подготовлено сотрудниками кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и сотрудниками ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Текст учебного пособия соответствует содержанию основной образовательной программы высшего образования по подготовке кадров высшей квалификации в ординатуре и содержанию дополнительной профессиональной программы повышения квалификации по специальности «Эпидемиология».

Учебное пособие предназначено для врачей-эпидемиологов, врачей-инфекционистов, врачей-педиатров и врачей других специальностей, а также для аспирантов, ординаторов, студентов медицинских вузов.

УДК 616.921.5(075.8)

ББК 55.142я73

Ил. 8. Табл. 2. Библиогр.: 30 назв.

Рецензенты:

заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, член-корреспондент РАН, профессор – **Н. Н. Филатов**

заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И. И. Мечникова, д.м.н., профессор – **М. П. Костинов**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАЗ	—	Всемирная ассамблея здравоохранения
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
НА	—	гемагглютинин
НА	—	нейраминидаза
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ИФА	—	иммуноферментный анализ
MDCK	—	перевиваемая культура клеток почек собак
ОРЗ	—	острое респираторное заболевание
ОРВИ	—	острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР	—	полимеразная цепная реакция
ПЦР-ОТ	—	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
РНК	—	рибонуклеиновая кислота
мРНК	—	матричная рибонуклеиновая кислота
РГА	—	реакция гемагглютинации
РТГА	—	реакция торможения гемагглютинации
РНГА	—	реакция непрямой гемагглютинации
РИФ	—	реакция иммунной флюоресценции
РНИФ	—	реакция непрямой иммунной флюоресценции
РСК	—	реакция связывания комплемента
РН	—	реакция нейтрализации
ЦНС	—	центральная нервная система
HEF	—	гемагглютинин-эстеразный (проникающий) белок
ДОО	—	дошкольные образовательные организации
ДНК	—	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДС	—	дезинфицирующие средства
ЗОЖ	—	здоровый образ жизни
МО	—	медицинские организации

ОРИ	—	острые респираторные инфекции
ТОРИ	—	тяжелая острая респираторная инфекция
ТОРС	—	тяжелый острый респираторный синдром
ОРВИ	—	острая респираторная вирусная инфекция
ОО	—	образовательные организации
СИЗ	—	средства индивидуальной защиты

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ГЛАВА I. ГРИПП – ЭПИДЕМИИ И ПАНДЕМИИ	8
1.1. Актуальность проблемы	8
1.2. Исторические сведения	9
1.3. Известные эпидемии и пандемии гриппа	9
1.4. Пандемия «испанки» (1918–1920 гг.)	11
1.5. Пандемия «азиатского» гриппа (1957–1959 гг.)	13
1.6. Пандемия «гонконгского» гриппа (1968–1970 гг.)	15
1.7. Пандемия «русского» гриппа (1977–1978 гг.)	15
1.8. Пандемия «птичьего» гриппа H5N1 (2003–2008 гг.)	16
1.9. Пандемия гриппа A(H1N1)pdm09	17
Контрольные вопросы и задания	19
ГЛАВА II. ВИРУС ГРИППА	19
2.1. История открытия	19
2.2. Характеристика возбудителя	21
2.3. Антигенная изменчивость вируса гриппа А в эпидемическом процессе	28
2.4. Жизненный цикл вируса	32
2.5. Реассортация вирусных геномов	33
2.6. Устойчивость вируса к факторам окружающей среды	34
Контрольные вопросы и задания	35
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ	35
3.1. Патогенез гриппа	35
3.2. Молекулярно-генетические особенности вируса гриппа A(H1N1) pdm09, определяющие его биологические свойства	37
3.3. Клиника и осложнения гриппозной инфекции	39
3.4. Клиническая картина неосложненного гриппа A(H1N1) pdm09	42

3.5. Клиническая картина гриппа A(H1N1) pdm09, осложненного пневмонией	44
3.6. Клиническая картина гриппа у беременных	45
3.7. Иммунитет к вирусу гриппа.....	47
3.8. Диагностика гриппозной инфекции	49
Контрольные вопросы и задания	51
ГЛАВА IV. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИППА.....	52
4.1. Резервуар и источник инфекции.....	52
4.2. Распространение вируса гриппа в природе	53
4.3. Механизмы и пути передачи гриппозной инфекции.....	54
4.4. Группы риска	56
4.5. Особенности эпидемиологии гриппа у беременных	58
4.6. Основные эпидемиологические признаки гриппа	60
4.7. Эпидемиология тяжелых форм гриппа, вызванного вирусом A(H1N1) pdm09.....	62
4.8. Сезонность заболеваемости гриппом.....	63
4.9. Смертность при гриппе.....	64
Контрольные вопросы и задания	65
Глава V. ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА	66
5.1. Неспецифическая профилактика, направленная на источник инфекции	66
5.2. Профилактические мероприятия, направленные на механизмы и пути передачи инфекции	67
5.3. Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый организм	69
5.4. Применение средств и методов дезинфекции.....	75
5.5. Обучение и информирование населения	78
5.6. Особенности организации профилактических мероприятий в учреждениях с высоким риском возникновения вспышек гриппа	82
5.7. Активная специфическая профилактика гриппа – вакцинация	84

5.8. Виды гриппозных вакцин	90
5.9. Активная специфическая профилактика гриппа у беременных	94
5.10. Эпидемиологический надзор, осуществляемый при заболеваемости гриппом	96
Контрольные вопросы и задания	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	97
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ.....	100
Эталонные ответы	102
ГЛОССАРИЙ	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105

ГЛАВА I. ГРИПП – ЭПИДЕМИИ И ПАНДЕМИИ

1.1. Актуальность проблемы

В структуре острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) доля гриппа относительно невелика и составляет около 10–15 % [8, 9, 17, 31]. Однако, несмотря на это, гриппозная инфекция является наиболее актуальной проблемой современности. Грипп – одно из немногих инфекционных заболеваний, вызывающих крупные эпидемии и даже пандемии. Особенностью гриппа является невероятная быстрота распространения – во время эпидемий заболевает до 30–50 % населения охваченного инфекцией региона, что, как правило, наносит любому государству значительный экономический ущерб. По данным ВОЗ экономический ущерб, наносимый гриппом, оценивается в размере от 1 до 6 млн долларов на 100 тыс. населения страны. Так, в 2019 г. потери от гриппа в Российской Федерации составили 1 600 608,5 тыс. рублей [29]. Опасность гриппа часто недооценивается, при этом постгриппозные осложнения развиваются у 10–15 % больных. Среди госпитализированных, чаще всего входящих в группы риска, этот показатель достигает 30 %. По данным ВОЗ ежегодно от гриппа умирает не менее 500 000 человек. Показатель смертности от неосложненного гриппа составляет 0,01–0,2 %, но он резко возрастает при заболевании пожилых, ослабленных людей, маленьких детей, лиц с хроническими болезнями сердца и легких. В последние годы отмечается появление штаммов вируса, устойчивых к лечению традиционными противогриппозными препаратами. Одним из важнейших аспектов проблемы гриппа является то, что для вызывающего его РНК-содержащего вируса характерна высокая изменчивость, непрерывная смена циркулирующих штаммов, появление новых реассортантных штаммов, представляющих реальную угрозу для здоровья населения. Данная инфекция опасна не только с медицинской, но и с социальной точки зрения. Для того, чтобы эпидемии гриппа не вызвали ситуаций, похожих на стихийные бедствия, необходим постоянный эпидемиологический надзор, который, начиная с 1947 г.,

осуществляется под эгидой ВОЗ. Учитывая важность проблемы, в большинстве стран созданы национальные центры изучения гриппа, работу которых координируют международные противогриппозные центры. Необходимо также отметить, что грипп входит в третью категорию опасности потенциальных агентов ведения биологической войны.

1.2. Исторические сведения

Одним из первых инфекций, похожую на грипп, в V веке до нашей эры описал Гиппократ. Болезнь свирепствовала на севере Греции – во Фракии, вызывая у населения кашель, ангину, кишечные расстройства, боли в суставах. Примерно такие же симптомы описывал в своих трудах Тит Ливий. Уже тогда было известно, что болезнь могла за короткое время охватывать огромные территории, эпидемии возникали достаточно часто, однако характер всемирного бедствия принимали 3–4 раза в столетие.

До XVI века у данного заболевания не было определенного названия и внятных предположений о причинах его возникновения. В те времена люди не имели представления о микробыах и их роли в развитии болезней, но уже отмечали, что болезнь приходит, как правило, в холодное время года, является очень заразной и вызывает ряд характерных симптомов. Первое название заболеванию дал великий Авиценна – «энф аль анца», что в переводе с арабского означает «нос козы». На итальянском слово «инфлюэнца» означает «влияние холода». Термин «грипп» (от французского *gripper* – схватить) впервые появляется в середине XIII столетия в работе *Souvage* и *Broussais*. Первое развернутое описание этого заболевания дал Этьен Паскье в 1403 г. [7, 9, 10, 17, 18].

1.3. Известные эпидемии и пандемии гриппа

О ранних эпидемиях и пандемиях гриппа известно немного [7, 10, 17, 18]. Так, описано похожее на грипп заболевание, вспышка которого произошла в Англии в 1173 г. В середине XIII века эта болезнь свирепствовала практически

во всех странах мира и по числу человеческих жертв не уступала эпидемиям чумы. Известны эпидемии и пандемии 1580, 1672, 1729–1730, 1742–1743, 1781–1782, 1830–1832, 1836–1837, 1857, 1874–1875 гг., а также эпидемии и пандемии, бушевавшие в мире в конце XIX и в начале XXI вв.

Первая, документально подтвержденная пандемия гриппа, охватившая Европу, Северную Америку, Африку и восточные страны, произошла в 1580 г., однако ее подробного описания нет. В 1672 г. пандемия гриппа произошла в Италии, Южной Франции и других странах Европы, но подробности о ней также отсутствует.

Далее следует пандемия 1729–1730 гг., которую по уровню смертности сравнивали с эпидемией чумы. Особенно тяжело болезнь протекала у жителей Италии, Англии, Испании и Франции. Эта пандемия охватила также ряд территорий России. У больных наблюдались респираторные и геморрагические явления, нарушения гемодинамики и поражения ЦНС.

В 1836–1837 гг. пандемия гриппа охватила население Австралии, о. Явы, Индии, Южной Африки, Европы, России. По уровню смертности ее сравнивали с холерой. Наиболее тяжелое течение болезни, сопровождаемое пневмониями, поражениями ЦНС, геморрагическими явлениями, воспалением глаз и сыпью, наблюдали в Западной Европе. В 1843 г. эпидемия гриппа поразила северную часть Сибири. У местного населения болезнь протекала очень тяжело, в 1858–1859 гг. эпидемией снова был охвачен сибирский регион в районе г. Иркутска. Особенно тяжело болело коренное население (буряты) – поражались легкие и ЦНС, наблюдались геморрагические явления, нарушения гемодинамики, отеки, поражения печени и органов слуха.

В 1889–1892 гг. наблюдали пандемию, вызванную вирусом гриппа H2N2, которая затронула Китай, Россию, Европу, Северную Америку, Африку, Австралию. В результате этой пандемии умерло около 6 млн человек.

1.4. Пандемия «испанки» (1918–1920 гг.)

XX столетие ознаменовалось возникновением самой крупной в истории человечества пандемии гриппа – так называемой «испанки», которая началась в конце Первой мировой войны в 1918 г. Точное место ее возникновения не известно. Существуют разные версии, по одной из которых грипп в Европу занесли американские солдаты из Форта-Райли (США) в январе – феврале 1918 г. По другой версии – еще раньше – в 1917 г. появились сообщения о многочисленных случаях гнойного бронхита у английских солдат сначала на Британских островах, а потом во Франции. В континентальной Европе первые случаи заболевания «испанкой» были выявлены среди американских военнослужащих в окрестностях Бреста и Бордо. Некоторые исследователи считают, что болезнь была завезена в Европу из Азии либо китайскими трудовыми батальонами, которые высадились на побережье Франции, либо русскими солдатами, прибывшими из Владивостока. По клинической картине «испанка» напоминала легочную чуму и очень быстро распространялась по всей Западной Европе. В конце апреля 1918 г. пандемия охватила практически всю Западную и часть Восточной Европы. Затем «испанка» появилась в северной Африке и Индии (Бомбей, Калькутта, Мадрас). К августу 1918 г. число заболеваний заметно снизилось, что было воспринято как окончание пандемии. Однако после нескольких месяцев затишья началась вторая волна пандемии, во время которой уровень заболеваемости несколько снизился, но показатели смертности стали выше. Сначала болезнь появилась на западном побережье Африки, в Сьерра-Леоне, откуда распространилась на все западное побережье континента. В Северной Америке вторая волна началась в октябре 1918 г. в Бостоне, куда, как тогда считали, ее занесли возвратившиеся из Европы военные. Катастрофические размеры второй волны пандемии наблюдались в Индии, где умерло более 5 млн человек; отмечались случаи поголовного вымирания населения целых деревень. К моменту окончания второй волны пандемии болезнь не тронула лишь Мадагаскар, Австралию и

Новую Каледонию. Окончанием второй волны пандемии принято считать конец декабря 1918 г. Третья волна пандемии, возникшая в феврале – марте 1919 г., когда гриппом было поражено население, проживающее на огромных территориях, в т. ч. в островных колониях, отличалась высокой смертностью и ее окончание растянулось во времени до июня – августа 1919 г. и прекратилось лишь в 1920 г. Определить точное число переболевших гриппом, исходя из возможностей диагностики тех лет, достаточно проблематично.

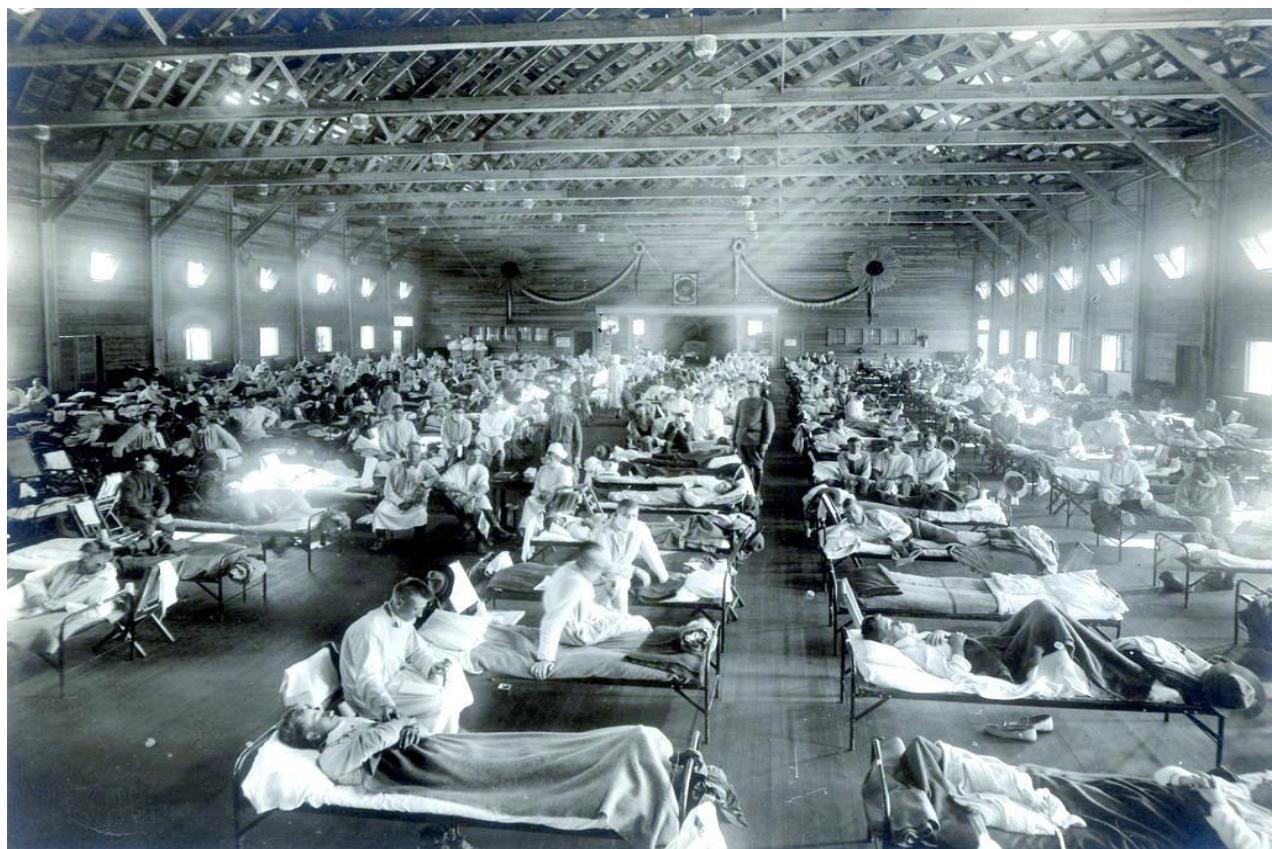


Рис. 1. Пандемия «испанки» (1918–1920 гг.)

Считается, что болело не менее 550 млн человек, а погибло около 50 млн – более 2,5 % всего населения планеты, которое составляло к тому времени 1 850 млн человек. Считается, что число умерших от «испанки» превысило количество солдат, погибших на всех фронтах Первой мировой войны. Особенностью этой болезни было то, что значительно чаще болели молодые люди. Старики и дети, которые обычно становятся главной мишенью вируса

гриппа, заболевали значительно реже. Анализ антител в сыворотках людей, живших во времена пандемии, показал, что вирус относился к серотипу H1N1. В исследованиях, проведенных в США, зафиксировали, что молекула ГА (H1) вируса, вызвавшего «испанку», имеет значительную гомологию, но все же не полностью совпадает с молекулами ГА 16 серотипов вируса гриппа птиц, циркулирующих в природе в настоящее время. Считается, что высокая вирулентность пандемического штамма A/H1N1/18 вероятнее всего обусловлена особенностями строения молекулы ГА. По мнению сотрудников лаборатории Таубенбергера (США), тщательно изучивших данный пандемический штамм, он не мог возникнуть в результате реассортации с вирусом гриппа птиц, а скорее всего явился продуктом длительной эволюции. Важно отметить, что анализ смертности во время пандемии «испанки» показал, что 99 % смертельных случаев приходилось на лиц моложе 65 лет – в основном это были люди в возрасте 20–40 лет, в связи с чем было сделано предположение, что у лиц старше 65 лет в результате их вероятного контакта в молодости с вирусом гриппа, имевшим антигенную идентичность с пандемическим штаммом A/H1N1/18, сформировался определенный уровень иммунитета к данному вирусу, сохранивший свою активность в результате формирования иммунологической памяти [7, 17, 18].

Название «испанка» появилось случайно. Военная цензура обеих воюющих сторон во избежание паники не допускала сообщений о начавшейся в армии и среди населения эпидемии, и первые известия о ней появились лишь в мае – июне 1918 г. в газетах нейтральной Испании, не участвующей в войне.

1.5. Пандемия «азиатского» гриппа (1957–1959 гг.)

В 1957 г. произошла пандемия т. н. «азиатского» гриппа, вызванная вирусом A/H2N2. Пандемия началась в феврале на Дальнем Востоке и имела две волны (1957, 1959 гг.). Первая эпидемическая волна охватила в сравнительно короткий весенний период (1–2 месяца) почти все страны Азии, затем проникла в Африку и чуть позже в некоторые районы США и Австралии.

К осени массовая заболеваемость гриппом достигла Европы. В СССР подъем заболеваемости начался в первой декаде мая. В течение 1958 г. заболеваемость «азиатским» гриппом сохранялась практически во всех странах мира, но интенсивность эпидемического процесса стала снижаться, а в 1959 г. прокатилась новая волна заболеваний «азиатским» гриппом. Наиболее значительный подъем заболеваемости отмечался в странах Юго-Восточной Азии. В Индии, Индонезии, Японии, Австралии и на Африканском континенте регистрировались масштабные вспышки гриппа. В Советском Союзе заболеваемость распространялась с юго-востока, постепенно захватывая всю территорию страны и близлежащих государств.

Пандемия 1957 г. имела строго моноэтиологический характер, более 90 % случаев заболевания вызвал вирус гриппа A/H2N2. Во время пандемической волны 1959 г. наряду с вирусом H2N2 стал циркулировать вирус гриппа типа В (около 30 %). В США в результате этой пандемии погибло более 70 000 человек. Только за 12 месяцев 1957–1958 гг. болезнь унесла жизни от 1 до 4 млн человек в мире. Уровень летальности составил менее 0,2 %. Вирус гриппа A/H2N2, вызвавший эту пандемию, по структуре гена, кодирующему вирусный белок PB1, был похож на вирус гриппа птиц. Анализ генов, кодирующих молекулы НА вируса гриппа, выделенного у больных в 1957 г. и вируса гриппа птиц H2N2, показал лишь 22 % гомологии.

Таким образом, нет убедительных доказательств того, что НА вируса гриппа человека с антигенной формулой H2N2 унаследован от вируса гриппа птиц. Было установлено, что во время пандемии 1957–1958 гг. лица пожилого возраста болели гриппом значительно реже молодых людей. Поэтому высказывалось предположение, что лица пожилого и преклонного возраста могли контактировать с аналогичным по антигенной структуре вирусом гриппа во время пандемии 1889–1892 гг., в результате чего у них сохранился достаточный для защиты уровень гуморального и клеточного иммунитета к данному вирусу [7, 18].

1.6. Пандемия «гонконгского» гриппа (1968–1970 гг.)

Возникновением очередной пандемии т. н. «гонконгского» гриппа, вызванного вирусом A/H3N2, ознаменовались 1968–1969 гг. Наблюдали три волны пандемии – в 1968, 1969 и 1970 гг. Пандемия началась в Гонконге весной 1968 г., постепенно распространяясь на Индию и Австралию, а к осени достигла Европейских государств. В 1968 г. во время первой волны пандемии крупных вспышек гриппозной инфекции не наблюдалось. Вторая волна «гонконгского» гриппа по тяжести течения болезни была более серьезной и характеризовалась увеличением смертности. Третья волна наблюдалась в конце 1970 г., но быстро пошла на спад. Установлено, что у пандемического штамма A/H3N2 молекула НА имела гомологическое сходство с молекулами НА штаммов вируса A/H3N2, циркулировавших в природе до 1918 г. При генетическом анализе пандемического штамма оказалось, что в его геноме все гены, кроме гена кодирующего НА, происходят от вируса гриппа человека A/H2N2, циркулирующего ранее, а ген, кодирующий молекулу НА, имеет 92 % гомологии с соответствующим геном вируса гриппа уток, который во время пандемии чаще всего поражал пожилых людей в возрасте старше 65 лет. При этом «гонконгский грипп», отличающийся низкой степенью летальности (менее 0,2 %), тем не менее стал причиной смерти как минимум 1 млн человек [7, 18].

1.7. Пандемия «русского» гриппа (1977–1978 гг.)

В 1977–1978 гг. возникла очередная пандемия, названная «русским» гриппом. Вирус гриппа A/H1N1, вызвавший пандемию, уже был этиологическим фактором эпидемии 50-х годов XX столетия, поэтому в первую очередь от него пострадали лица, родившиеся после 1950 г., в основном молодые люди в возрасте до 20 лет, т. е. та часть населения, у которой не было в прошлом контакта с данным вирусом, исчезнувшим из циркуляции более 20 лет назад. Напротив, лица старше 30 лет составили около 20 % заболевших, хотя их доля в общей численности населения превышала 50 %. Учитывая низкий уровень заболеваемости «русским гриппом», люди зрелого и пожилого

возраста, в прошлом контактировавшие с вирусом А/H1N1, практически не болели. Как известно, этот вирус прекратил циркулировать в 1957 г., чем, по-видимому, и объясняется более высокий уровень заболеваемости среди лиц, родившихся после 1957 г. Люди старшего возраста сохранили иммунитет к вирусу за счет формирования иммунологической памяти.

Особенностью пандемии «русского» гриппа было сравнительно благоприятное течение и завершение болезни. Так, в 57,8 % случаев наблюдали легкую форму инфекции, в 42,2 % – заболевание средней тяжести [7, 18].

1.8. Пандемия «птичьего» гриппа H5N1 (2003–2008 гг.)

В конце второго и начале третьего тысячелетий появились новые опасные разновидности гриппа. В 1997 г. в Гонконге у 18 больных с диагнозом ОРЗ были обнаружены симптомы классического гриппа; шестеро из них умерли. Установлено, что во время эпизоотии среди кур произошла передача вируса НРАІ H5N1 человеку. Данный вирус содержал ген НА, гомологичный ГА вируса А/H5N1, впервые выделенного из организма гусей в 1996 г. Оказалось, что родственные H5N1 вирусы циркулировали среди птиц в южном Китае с 1997 по 2001 гг., но передачи инфекции людям не наблюдалось. С 2003 г. серьезные вспышки гриппа появились во Вьетнаме, Таиланде, Индонезии, Китае и других азиатских странах. Молекулярно-генетические и эпидемиологические исследования показали, что в южном Китае домашние утки и другая птица, вероятнее всего, сыграли ключевую роль в возникновении вируса H5N1, а дикие птицы (также в основном утки) во время перелетов способствовали его широкому распространению. Вполне возможно, что в распространении «птичьего» гриппа существенную роль сыграла и международная торговля домашней птицей. В результате заражения у людей возникала тяжелая пневмония, которая обычно сочеталась со значительной вирусной нагрузкой и гиперцитокинемией. Хотя «птичий» грипп 2003–2008 гг. унес относительно немного человеческих жизней (около 360 человек), однако вызвал серьезную озабоченность медицинского сообщества. Сообщалось о

случаях заболевания гриппом (в т. ч. с летальным исходом), вызванных другими вариантами «птичьего» гриппа – НРАІ Н7Н7. Так, в Нидерландах в 2003 г. произошла вспышка гриппа среди домашней птицы. Одновременно были зафиксированы случаи заболевания у людей, вызванные этим же вирусом, всего пострадали 83 человека. В 1999 и 2003 гг. наблюдались случаи заражения людей вирусом А/Н9Н2 [4, 14, 18].

1.9. Пандемия гриппа А(Н1Н1)pdm09

Начиная с 2009 г. в природе стал циркулировать новый пандемический вариант вируса гриппа А(Н1Н1) свиного происхождения, который сначала вызвал вспышки заболеваемости в Мексике и США, а затем стал быстро распространяться по всему миру, в результате чего 11 июня 2009 г. ВОЗ официально объявила о первой пандемии гриппа в XXI столетии. За полтора года пандемия захватила 214 стран, став причиной смерти 18 449 человек [7, 9, 13, 31]. В России пандемия 2009 г., вызванная вирусом гриппа А(Н1Н1)pdm09, продолжалась около 6–8 недель. Первые 3 случая заболевания были завозными – в Москву инфекцию завезли прибывшие из США и Италии граждане России. Это произошло приблизительно за 4 месяца до начала ухудшения в Российской Федерации эпидемиологической ситуации по гриппу. В Москве начало эпидемического подъема заболеваемости было зарегистрировано на 41-й неделе, а в Санкт-Петербурге – на 43-й неделе года. Большинство городов Поволжья, Центральной и Южной России были вовлечены в эпидемию несколько позже – на 44–45-й неделях года. В целом по стране пик заболеваемости пришелся на 46-ю неделю. Заболеваемость стала снижаться в 39 городах, том числе в Москве и Санкт-Петербурге, начиная с 48-й недели. В населенные пункты дальневосточного региона первые заносы пандемического вируса произошли на 2–2,5 месяца позже, чем в города европейской части России, но темпы распространения заболеваемости были более высокими.

Таким образом, к концу октября 2009 г. эпидемия, вызванная вирусом гриппа A(H1N1) pdm09, стала регистрироваться практически во всех городах Дальневосточного округа, а также в 8 из 11 городов Сибири и Урала. На этих же территориях были зафиксированы самые высокие цифры заболеваемости, в том числе в Чите – 19,2 на 100 тыс. населения, Магадане – 12,0 на 100 тыс. населения, Южно-Сахалинске – 11,7 на 100 тыс. населения, (в среднем 10,2–10,3 на 100 тыс. населения). К центральной части России с северо-запада (Калининграда и Мурманска) эпидемия приблизилась с отставанием на 1–2 недели. К концу декабря в большинстве городов Российской Федерации были отмечены признаки завершения эпидемии, заболеваемость гриппом достигла сезонного уровня. Во время эпидемии наиболее высокие показатели заболеваемости отмечались среди детей в возрасте 0–2 и 3–6 лет. Минимальный уровень заболеваемости регистрировался среди лиц старше 65 лет. В целом показатель госпитализации населения составил 2,6 %, при этом больше всего в госпитализации нуждались дети 0–2 лет (5,3 %), а менее всего – лица старше 65 лет (1,4 %). Смертность от гриппа A(H1N1)pdm09 в 49 городах России составила 3,2 %. Доля умерших детей в возрасте от 0 до 17 лет – 5,8 %, лиц от 18 до 53 лет – 78,8 %. Смертельные исходы наблюдались также среди 54–64-летних – 12,8 % и среди пожилых людей старше 65 лет – 2,4 % [4, 9, 28, 29].

С учетом полной расшифровки генома данного вируса был получен вакцинный штамм и разработана соответствующая вакцина. На протяжении 2010 г. заболеваемость этим вариантом гриппа в мире существенно снизилась и 10 августа 2010 г. ВОЗ объявила об окончании пандемии. Считается, что пандемический штамм вируса гриппа A/H1N1/2009 появился в результате генетической рекомбинации вирусов гриппа человека и животных в организме свиней. Таким образом свиньи выступили в роли «смешивающего сосуда», ставшего источником новых вариантов вируса гриппа A.

Контрольные вопросы и задания

1. Почему грипп относят к одной из актуальнейших проблем современности?
2. Какова доля гриппа в структуре ОРВИ во время сезонного подъема заболеваемости, эпидемии или пандемии?
3. Каков удельный вес постгриппозных осложнений?
4. Какова величина ущерба наносимого гриппом экономике государств, в том числе экономике России?
5. Назовите имена ведущих ученых, впервые описавших вирус гриппа и давших ему название.
6. Перечислите наиболее известные эпидемии и пандемии гриппа.
7. В чем заключались особенности всемирно известной пандемии гриппа – «испанки»?

ГЛАВА II. ВИРУС ГРИППА

2.1. История открытия

XIX столетие ознаменовалось бурными темпами развития микробиологии. Немецкий ученый и врач Ричард Пфайфер, достаточно много занимавшийся проблемой неизвестного в то время заболевания, вызвавшего пандемию 1889–1892 гг., выделил из мокроты больных небольшую бактерию, имеющую форму палочки. Она получила название *Haemophilus influenzae* или палочка Пфайфера. Аналогичные результаты получили и другие микробиологи того времени, обнаружившие палочку в выделениях больных. Они согласились с гипотезой Пфайфера о бактериальной природе гриппа. Однако возникшая в 1918 г. пандемия «испанки» внесла в эти исследования свои корректизы. Вопрос о природе возбудителя гриппа оставался открытым вплоть до 1931 г., когда

американским ученым Р. Шоупом, изучавшим респираторное заболевание у свиней, был найден ответ. Он выяснил, что данная болезнь вызывается не бактерией, а вирусом, который классифицировали как возбудитель гриппа человека. Исследования продолжались, и в 1933 г. ученые Лондонского национального института медицинских исследований У. Смит, К. Эндрюс и П. Лейдлу выделили вирус гриппа у больного респираторной болезнью человека. В 1933 г. в Англии возникла эпидемия гриппа, и ученые, воспользовавшись этим, поставили цель найти животное, чувствительное к вирусу гриппа человека. Во время экспериментов заражались многие виды животных, начиная от змей и заканчивая различными видами грызунов. Время шло, но у зараженных животных не отмечалось каких-либо признаков заболевания. Ученые уже были готовы сделать вывод, что человеческий грипп животным не передается, как вдруг, обходя очередной раз виварий, они обратили внимание, что один из инфицированных хорьков выглядит больным. Когда сотрудник лаборатории У. Смит взял животное на руки, хорек чихнул. Каково же было удивление ученых, когда через два дня после этого Смит заболел гриппом. Это был первый в истории случай экспериментального заражения человека от животного, в результате которого был выделен *вирус гриппа A*. В 1940 г. Т. Fransis и Т. Magill (независимо друг от друга) обнаружили вирус гриппа, по антигенному составу и биологическим свойствам отличающийся от известного ранее *вируса гриппа B*. В 1947 г. R. Taylor выделил новый тип вируса, который отличался от вирусов, выделенных в 1933 и 1940 гг. – *вирус гриппа C*. В 1955 г. благодаря работам В. Шафер было установлено, что вирус чумы кур, обнаруженный Э. Сентани в 1902 г., является *вирусом гриппа A* (рис. 2). В Советском Союзе *вирус гриппа A* у больных гриппозной инфекцией был выделен в 1936 г. в Ленинграде А. А. Смородинцевым и в 1937 г. в Москве – Л. А. Зильбером [7, 12, 15].

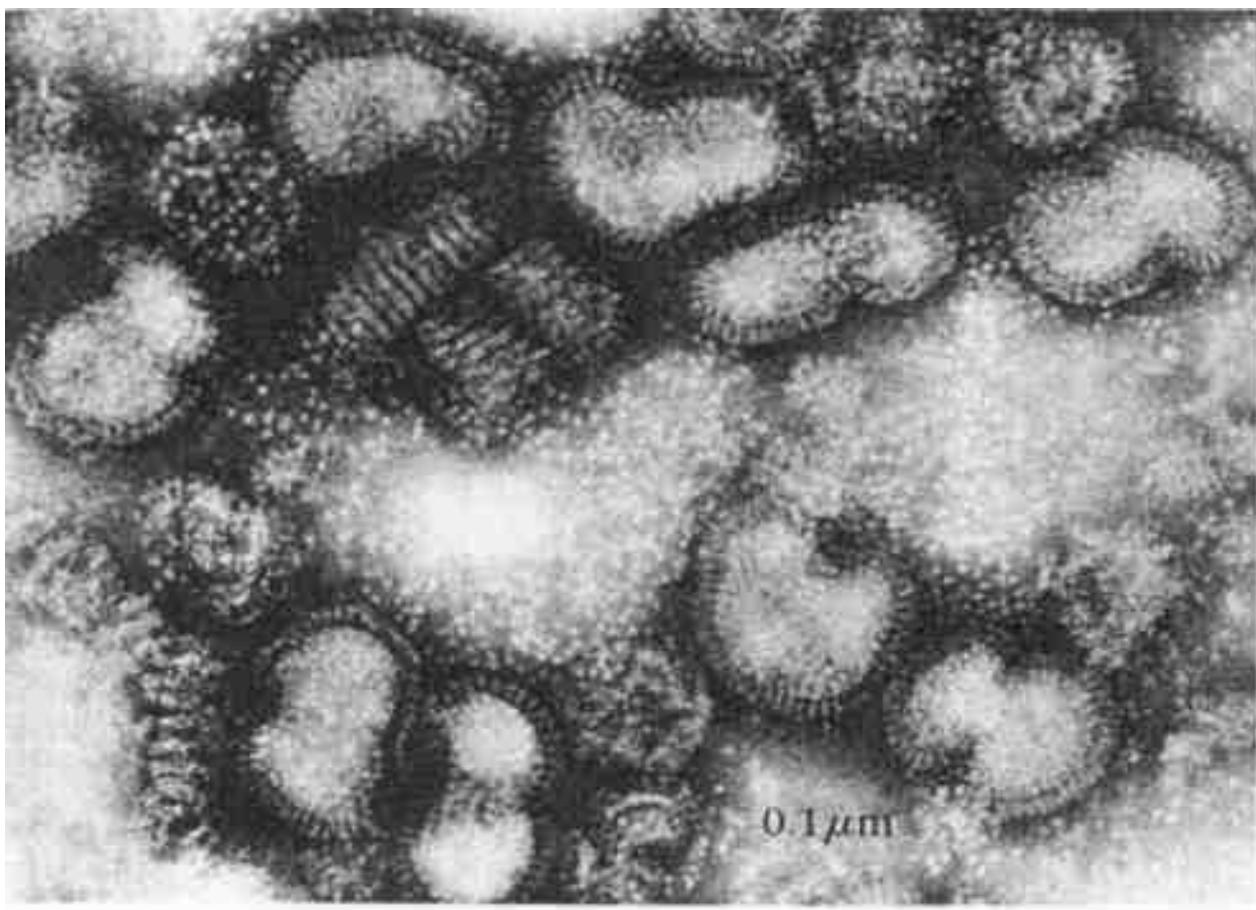


Рис. 2. Электронная микрофотография вируса гриппа.

2.2. Характеристика возбудителя

Вирусы гриппа относятся к семейству Orthomyxoviridae, включающего в себя роды Influenza A, B, C. Антигенные свойства внутренних белков вириона гриппа (M1 и NP) определяют принадлежность вируса к роду A, B или C. Дальнейшее деление проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков – гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA). В соответствии с антигенной специфичностью в настоящее время известно 18 подтипов HA и 11 подтипов NA вируса гриппа A.

Вирионы (вирусные частицы) гриппа A имеют форму сферы диаметром около 80–120 нм, гораздо реже встречаются нитевидные вирусные частицы. Вирионы покрыты наружной оболочкой (суперкапсидом), которая формируется из мембраны клетки-хозяина во время почкования вируса. В оболочку вируса встроены два белка – HA и NA. Под оболочкой располагается матриксный

белок, окружающий нуклеокапсид вирионов. Внутренняя структура вирусной частицы образована рибонуклеопротеидом (РНП), содержащим вирусную РНК, и связанными с ней вирусными белками: нуклеокапсидным белком (NP) и тремя крупными белками (PB1, PB2, PA), образующими полимеразный комплекс. Каждый из восьми сегментов РНК кодирует один или два вирусных белка. Самые крупные сегменты РНК (1-й, 2-й и 3-й) кодируют белки полимеразного комплекса. Белок PB2 кодируется 1-м сегментом РНК, белок PB1 – 2-м сегментом, белок PA – 3-м сегментом, HA – 4-м сегментом, NP – 5-м сегментом, NA – 6-м сегментом, матриксный белок M1 и трансмембранный белок M2 – 7-м сегментом, неструктурный белок NS1 и белок ядерного экспорта NS2 (NEP) – 8-м сегментом РНК [7, 12, 15].

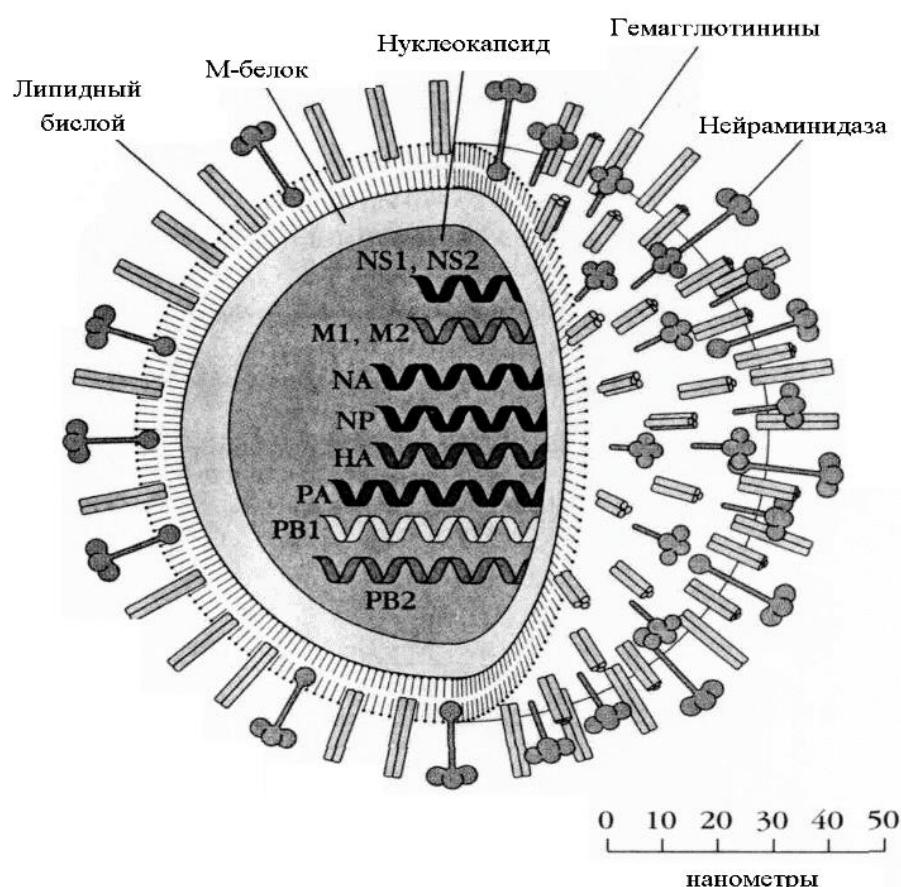


Рис. 3. Схема строения вируса гриппа.

Вирусная оболочка содержит множество гемагглютининовых и нейраминидазных шипов. Геном содержит 8 сегментов РНК, связанных с белками и РНК-полимеразой. 8 сегментов РНК кодируют синтез 10 вирусных белков: PB1, PB2, PA, HA, NP, NA, M1, M2, NS1, NS2.

Гемагглютинин вируса гриппа несет ответственность за связывание вирусной частицы с рецептором клетки и слияние вирусной оболочки с мембраной клетки-хозяина. Гриппозная инфекция начинается со связывания вируса с поверхностными вирусспецифическими клеточными рецепторами и последующего проникновения вирусной частицы в чувствительную клетку. Необходимым условием взаимодействия вируса гриппа с клеткой является наличие в соответствующем рецепторе клетки сиаловой кислоты. Вирус гриппа связывается с участками сиаловых кислот, имеющими специфическое средство с молекулой вирусного НА.

Таким образом, вид рецептора клетки-хозяина играет селективную роль, «разрешая» размножение в данном организме только тем вирусам, которые содержат в связывающем клеточный receptor «кармане» молекулы НА аминокислотную последовательность, соответствующую данному рецептору.

В процессе репликативного цикла вируса гриппа молекула гемагглютина:

- связывается с рецепторами клеточной поверхности;
- инициирует инфекционный процесс, способствуя слиянию подвергшейся эндоцитозу вирусной частицы и эндосомальной мембранны, с освобождением генетического материала вируса в цитоплазму клетки;
- выступает в роли главного вирусного антигена и мишени для вируснейтрализующих антител.
- Все эпидемии гриппа связаны с изменением антигенной структуры НА (рис. 4), который подвергается 3-м типам посттрансляционного процессинга – гликозилированию, ацилированию и протеолитическому расщеплению. Заключительной стадией является расщепление протеазами клетки-хозяина нерасщепленного НА0 на две субъединицы – НА1 и НА2, расщепление необходимо вирусу для приобретения инфекционных и патогенных свойств. В настоящее время определена аминокислотная последовательность всех подтипов НА вируса гриппа А

человека. Детально изучены подтипы H1 и H3 (рис. 5), несколько в меньшей степени – H2, а также H7, вызывающий эпизоотии у кур и индеек. С помощью рентгеноструктурного анализа получена трехмерная структура молекулы НА H3, а также птичьих вирусов H5 и H9, установлено распределение в них антигенных участков (сайтов). Интенсивность исследований возбудителей птичьего гриппа вызвана прежде всего опасностью возникновения антигенного дрейфа и заноса этих вирусов в человеческую популяцию.

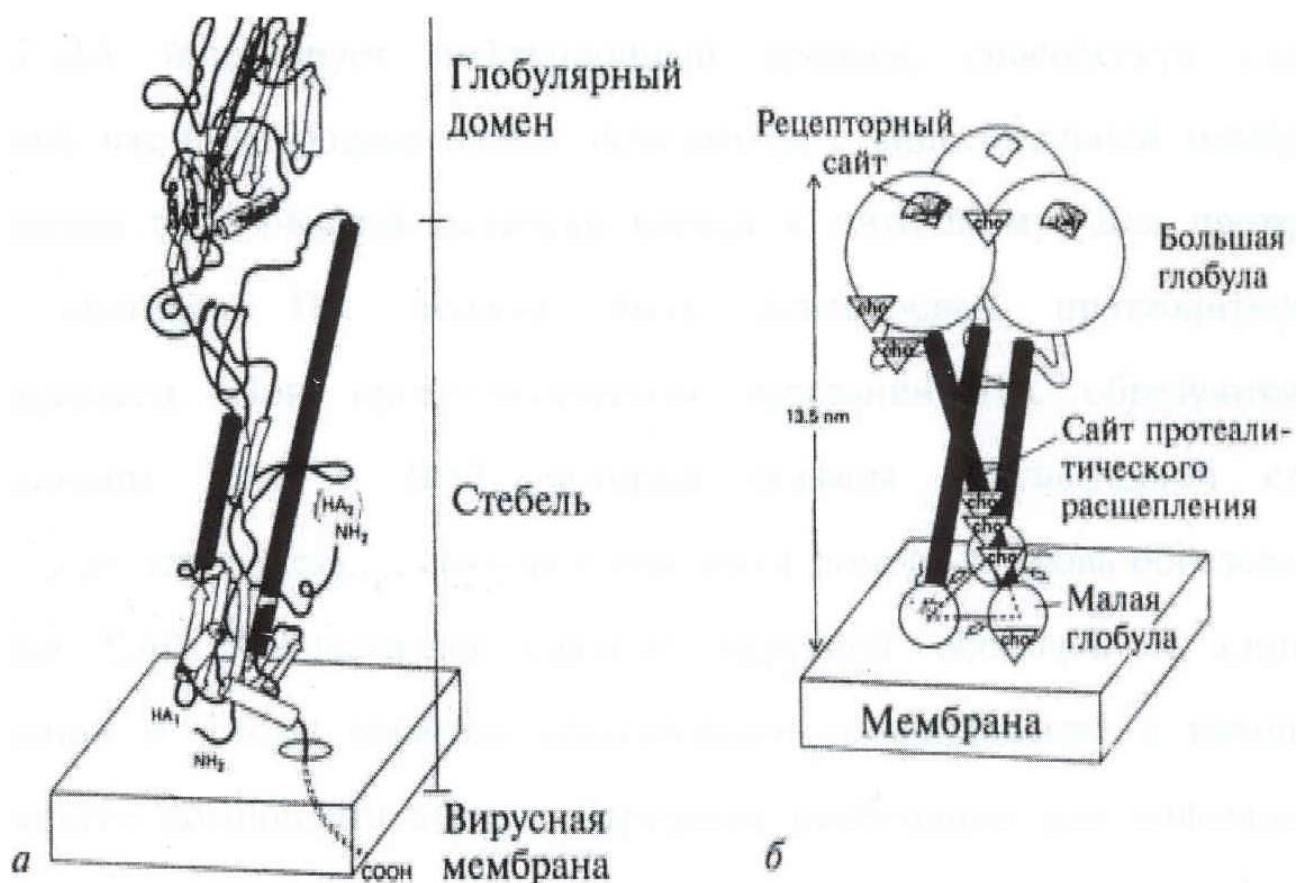


Рис. 4. Структурная организация триммера гемагглютинина.

Среди людей в настоящее время циркулируют вирусы гриппа А, НА которых относятся к подтипам H1 и H3. Подтипы H2 и H4–H18 в человеческой популяции в настоящее время не представлены. Следует отметить, что после событий 1997 г., когда вирус гриппа A/Hong Kong/156/97(H5N1) вызвал

эпизоотию среди кур и ограниченную вспышку заболевания с высокой летальностью у людей (гибель 1/3 из 18 заболевших), обусловленную передачей вируса гриппа кур человеку, а также выделение в 1999 г. у двух детей с респираторными симптомами вируса гриппа A(H9N2), интерес исследователей к НА5 и НА9 значительно усилился. Обнаружилось, что вирусы гриппа A(H5N1) и A(H9N2) способны заражать людей из-за отсутствия у них антител к НА5 и НА9, таким образом представляя реальную угрозу как потенциально пандемические агенты [7, 12, 15].

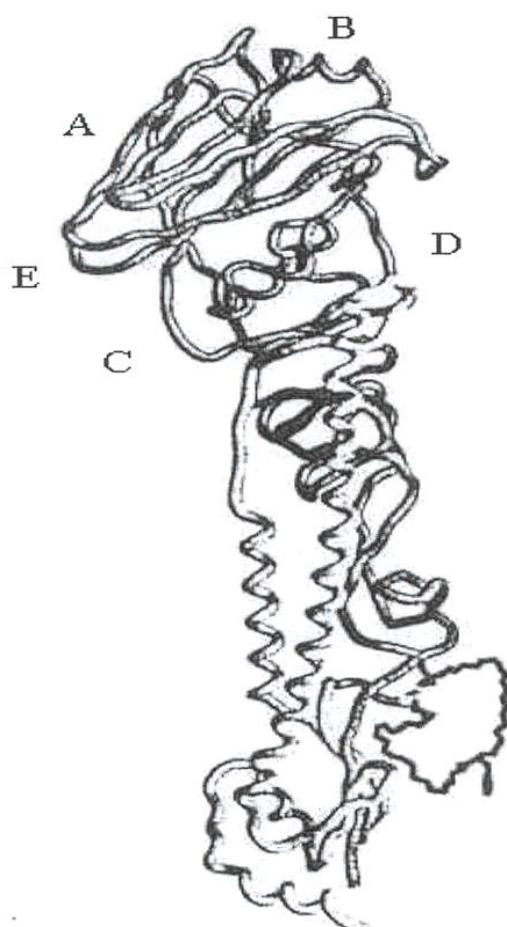


Рис. 5. Структурная модель гемагглютинина H3.

Нейраминидаза является вторым по значимости интегральным гликопротеидом и поверхностным антигеном вириона гриппа (рис. 6).

В настоящее время известно 11 подтипов НА вируса гриппа А(N1–N11).

В функции нейраминидазы входит:

- отщепление концевых сиаловых кислот от гликопротеинов и гликолипидов клетки с целью предупреждения агрегации вирионов;
- освобождение вирусных частиц от рецепторов клетки-хозяина;
- ограничение повторного прикрепления вирусного потомства к клетке и тем самым облегчение распространения вируса.

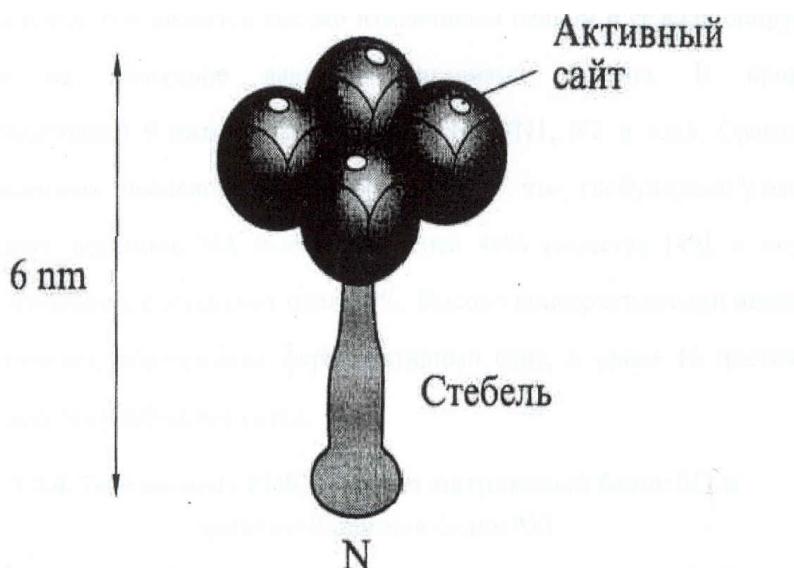


Рис. 6. Молекула нейраминидазы вируса гриппа А.

Матриксный белок составляет до 40 % всей массы вириона и представлен двумя низкомолекулярными полипептидами – M1 и M2. M1-белок пронизывает липидный слой и выступает на поверхности вирусной частицы, участвуя во взаимодействии НА и НА, что очень важно при сборке вирусных частиц, во время которой НА и НА находят выступы M1-белка над липидным слоем и вступают с ним в контакт. Взаимодействие белка M1 с цитоплазматическими «хвостами» поверхностных гликопротеинов осуществляется за счет электростатических взаимодействий. Кроме поверхностных белков, белок M1 взаимодействует с внутренними компонентами вируса – РНК и NP.

Таким образом, M1-белок играет важную роль в детерминации формы вирионов, процессах их сборки и почкования.

Матриксный белок выполняет также регуляторные функции в процессе репродукции вируса, контролирует вирусную транскрипцию и нуклеоцитоплазматический транспорт РНП в зараженной клетке. Основной функцией M2-белка является формирование ионного канала, регулирующего pH в процессе «раздевания» вируса в эндосомах и в аппарате Гольджи (месте синтеза НА). Наличие кислой среды является необходимым условием для процесса «раздевания» и стабилизации конформационной структуры НА при его внутриклеточном транспорте. Дефект в активности ионного канала M2-белка нарушает эффективную репродукцию вируса, которая, хотя и осуществляется, но со значительно меньшей интенсивностью.

Нуклеопротеин составляет 17–25 % массы вириона. Данный белок взаимодействует с M-белком и РНК. Связь NP с РНК необходима для транскрипции вирусного генома. Помимо этой функции NP-белок обеспечивает транспорт вирусной РНК в клеточное ядро и из ядра к месту сборки вирусных частиц.

В тесном контакте с NP-белком и РНК находится **РНК-зависимая РНК-полимераза**, которая является многофункциональным комплексом, состоящим из 3-х белков – PB1, PB2 и PA. Этот комплекс взаимодействует с двумя концами каждого фрагмента РНК и с NP-белком.

Белки NS1 и NS2 принимают участие в процессах репродукции вируса гриппа.

Таким образом, 10 белков вируса А обеспечивают все функции, необходимые для нормального жизненного цикла вируса – от прикрепления к поверхности клетки и до выхода вирусного потомства.

Согласно номенклатуре ВОЗ, обозначение каждого штамма вируса гриппа учитывает тип вируса, источник выделения (человек, животное), географическое место, номер штамма, год выделения, антигенные свойства НА и НА [31]. Например, запись A/Hong Kong/1/68(H3N2) означает, что вирус

гриппа типа А впервые выделен от человека в Гонконге в 1968 г., штамм № 1, имеет антигенный набор (антигенную формулу) – НА подтипа 3 и НА подтипа 2 (табл. 1).

Таблица 1.

Некоторые штаммы вируса гриппа А и их антигенные характеристики

	Наименование вируса	Антигенная характеристика
Человек	A/Puerto Rico/8/34	H0N1
	A/Fort Monmouth/1/47	H1N1
	A/Singapore/1/57	H2N2
	A/Hong Kong/1/68	H3N2
	A/USSR/80/77	H1N1
	A/Brazil/11/78	H1N1
	A/Bangkok/1/79	H3N2
	A/Taiwan/1/86	H1N1
	A/Shanghai/16/89	H3N2
	A/Johannesburg/33/95	H3N2
	A/Wuhan/359/95	H3N2
	A/Texas/36/95	H1N1
	A/Hong Kong/156/97	H5N1
Свинья	A/Sw/Iowa/15/30	H1N1
	A/Sw/Taiwan/70	H3N2
Лошадь	A/Eq/Praugue/1/56	H7N7
	A/Eq/Miami/1/63	H3N8
Птица	A/Fowl/Dutch/27	H7N7
	A/Tern/South America/61	H5N3
	A/Turkey/Ontario/68	H8N4
	A/Chicken/Hong Kong/258/97	H5N1

2.3. Антигенная изменчивость вируса гриппа А в эпидемическом процессе

Данные молекулярно-генетических и иммунологических исследований свидетельствуют о том, что пандемии гриппа в человеческой популяции могут быть вызваны новыми вирусами гриппа А, сформировавшимися вследствие реассортации генов между уже известными вирусами человека и птиц. Поскольку РНК вируса гриппа сегментирована, генетическая реассортация возможна при смешанной инфекции несколькими различными штаммами вируса одних и тех же клеток хозяина. При этом вирусное потомство может унаследовать наборы геномных РНК, представляющие собой комбинации

сегментов родительских вирусов. Теоретически число комбинаций, при которых возможно формирование генома нового вируса гриппа, может составлять немногим более 250, однако лишь единицы из этих вирусных агентов приобретают некое «удачное» сочетание генов, позволяющее вирусу эффективно репродуцироваться в природных условиях. Подобное наблюдалось при появлении пандемических вирусов, ответственных за «азиатский грипп» 1957 г. и «гонконгский грипп» 1968 г.

По антигенней изменчивости НА и НА эти вирусы были отличны от вирусов гриппа А, циркулировавших среди людей ранее (до пандемий). Вирус 1957 г. A/H2N2 унаследовал гены НА, НА и РВ1 от вируса гриппа птиц, а остальные 5 генов – от предшествующего ему человеческого вируса A/H1N1. Гонконгский вариант A/H3N2 1968 г. содержал гены НА и РВ1, унаследованные от птичьего донора, а ген НА и еще пять генов – от циркулирующего до 1968 г. вируса A/H2N2. Филогенетические исследования показали, что гены данных пандемических штаммов вируса гриппа происходят от вируса гриппа птиц евразийской линии.

Несмотря на то, что пандемии 1957 г. и 1968 г. сопровождались высокой смертностью, вызвавшие их вирусы не обладали необычно высокой вирулентностью и в этом отношении отличались от «испанского» гриппа A/H1N1, генетический материал которого удалось получить и охарактеризовать позднее, применив амплификацию генных сегментов с помощью ПЦР. В качестве исходного материала были использованы замороженные в вечной мерзлоте или фиксированные формалином и заключенные в парафин ткани людей, погибших от гриппа, осложненного пневмонией в 1918 г. Гены НА, НА, NS «испанки» были секвенированы, первичная структура генных сегментов и кодируемых ими белков сопоставлена со структурой соответствующих генов и белков других вирусов гриппа А. При этом было показано, что гены и белки вируса «испанки» близки к генам и белкам вируса гриппа свиней A/Swin/Iowa/30 (H1N1). Однако связи между особенностями выявленных белков, кодируемых генами «испанского» гриппа, и причиной его

исключительно высокой вирулентности найти не удалось. Вполне возможно, что пандемии «испанки» предшествовала истинная (внутригенная) рекомбинация, в результате которой вирус приобрел свойства пандемического агента.

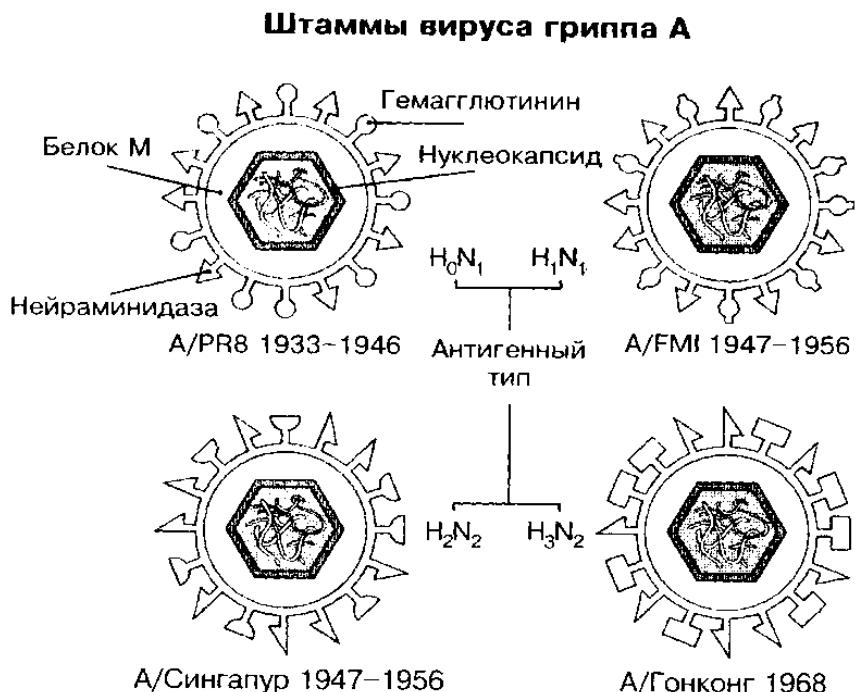


Рис. 7. Схема механизма антигенного шифта и антигенного дрейфа вируса гриппа А.

Антигенная вариабельность вируса гриппа. Существует два типа антигенной вариабельности вируса гриппа:

- последовательная иммунная селекция антигенных вариантов вируса – *антигенный дрейф*;
- внезапное появление новых антигенных вариантов – *антигенный шифт (сдвиг)*.

Антигенный дрейф возникает в пределах одного подтипа вируса и заключается в серии изменений, возникающих главным образом за счет спонтанных точечных мутаций на уровне гена, что приводит к возникновению штаммов, мало отличающихся от вируса-предшественника. Антигенный дрейф

происходит в промежутках между антигенными шифтами. Появление новых штаммов вируса гриппа во многом определяется иммунными механизмами. Иммунные реакции, возникающие в ответ на внедрение в организм хозяина определенного штамма, способствуют постепенному накоплению вирусов, устойчивых к сформировавшемуся иммунитету. В результате такой иммунной селекции преимущество в распространении получают штаммы, к которым у большинства людей полноценный иммунитет не сформировался, что, как правило, приводит к возникновению очередной эпидемии.

Антигенный шифт (сдвиг) заключается в серии перегруппировок (рекомбинаций) генов между штаммами вируса гриппа А человека, а также между вирусами гриппа человека и вирусами гриппа млекопитающих или птиц, что приводит к образованию реассортантных вариантов вируса гриппа А, поверхностные антигены которых значительно отличаются от поверхностных антигенов вируса-предшественника. Следует отметить, что если антигенный дрейф приводит к последовательному и постепенному вытеснению из популяции людей ранее циркулирующих штаммов вируса гриппа А, то антигенный шифт обеспечивает внезапное появление новых подтипов вируса гриппа, иммунная защита от которых в человеческой популяции отсутствует, вследствие чего эти вирусы вызывают пандемии. В ходе циркуляции вируса гриппа кроме гемагглютинина изменения затрагивают антигенную структуру нейраминидазы, что также обусловлено антигенным дрейфом и (или) антигенным шифтом.

Впервые вирус гриппа человека был выделен в 1933 г. Выделенный подтип вируса существовал до 1947 г., когда в результате антигенного шифта появился новый подтип с антигенной формулой H1N1, который вытеснил предыдущий и был распространен по всему миру до 1959 г. В том же году возник новый подтип H2N2, который циркулировал 10 лет. В 1968 г. не произошла смена подтипа, и появился вирус H3N2. Антигенный шифт 1977 г. привел к повторному появлению в циркуляции подтипа H1N1. Антигенный

шифт 1989 г. вернул в циркуляцию подтип H3N2, а шифт 1995 г. – подтип H1N1 [7, 12, 15].

2.4. Жизненный цикл вируса

Жизненный цикл вируса включает следующие стадии:

- прикрепление вируса к чувствительной клетке;
- проникновение вируса внутрь клетки;
- синтез вирусных белков;
- репликация генома;
- формирование новых вирусных частиц (вирионов);
- выход вирионов из клетки.

Для проникновения в чувствительные клетки вирусы используют различные механизмы, но объединяющим является то, что вирус прежде всего должен комплементарно прикрепиться к соответствующему рецептору на клеточной мембране. Для каждого типа вируса на поверхности чувствительной клетки имеется свой «вирусспецифический» рецептор, а в составе вирусной частицы – прикрепительный белок, с помощью которого вирус связывается с этим рецептором. У вируса гриппа прикрепительным белком является НА, который взаимодействует с молекулой сиаловой кислоты в составе клеточного рецептора. Чтобы данный комплекс смог проникнуть в клетку эпителия респираторного тракта, молекула гемагглютинина и молекула сиаловой кислоты (N-ацетилнейраминовой) в составе клеточного рецептора должны быть комплементарны, как «ключ к замку», и только тогда вирусная РНК в комплексе с нуклеопротеидным белком может проникнуть в цитоплазму и транспортироваться в ядро чувствительной к вирусу клетки.

Необходимым условием приобретения вирусом инфекционных свойств является расщепление молекулы НА. На поверхности вирусной частицы молекула НА представлена в виде триммера, состоящего из трех копий полипептида НА. Сайт расщепления для клеточных протеаз на белке НА расположен рядом с вирусной мембраной. Во время проникновения вируса в

клетку пептид слияния встраивается в эндосомальную мембрану и способствует слиянию вирусной и клеточной оболочек, благодаря чему вирусная РНК выходит в цитоплазму клетки. Если НА не расщеплен на Н1 и Н2, то слияния не будет. Поэтому вирусы гриппа с нерасщепленным НА не обладают инфекционными свойствами. Расщепление молекулы НА происходит после того, как вновь синтезированные вирионы выходят из клетки. У людей место репликации вируса гриппа ограничено респираторным трактом, поскольку в нем находятся клетки, синтезирующие трипсиноподобный фермент, расщепляющий молекулу НА. Когда РНК вируса гриппа проникает в ядро инфицированной клетки, начинается синтез мРНК. Затем молекулы транспортируются в цитоплазму к рибосомам, синтез клеточных белков прекращается, запускается синтез вирусных белков. С учетом того, что геном типичной вирусной РНК насчитывает 10 000 оснований, частота 1 в 10 000 соответствует в среднем одной мутации на каждый воспроизведенный геном. Если единичная клетка, инфицированная вирусом гриппа, производит 10 000 новых вирусных частиц, то теоретически (с учетом коэффициента ошибок) будет произведено 10 000 новых вирусных мутантов. Таким огромным уровнем мутаций объясняется быстрота эволюции РНК-содержащих вирусов, последствием чего является антигенный дрейф, благодаря которому за 3–4 года поверхностные белки вируса изменяются настолько, что иммунитет к ранее циркулирующим штаммам не в состоянии защитить человека от инфекций, вызываемых вновь образованными мутантными штаммами [7, 12, 15].

2.5. Реассортация вирусных геномов

Мутации – важный источник разнообразия вирусов, однако вирусы с сегментированным геномом (такие как вирус гриппа) используют еще один механизм для создания вирусного разнообразия – реассортацию или пересортировку генов. Если клетка инфицирована двумя различными серотипами вируса гриппа, то в ее ядре копируются РНК обоих вирусов. При сборке в новые вирусные частицы могут попадать сегменты РНК обоих

вирусов. Вирусы, наследующие РНК обоих родителей, называются реассортантами. Зараженная клетка производит оба родительских вируса. Большинство исследователей разделяет точку зрения, что пандемические вирусы гриппа появляются в результате обмена генами между вирусами человека и животных. Так, молекулярно-генетические исследования показали, что пандемический штамм A(H1N1) pdm09 является тройным реассортантом, несущим гены вирусов птиц, человека и свиньи.

2.6. Устойчивость вируса к факторам окружающей среды

Несмотря на то, что при низких температурах вирус гриппа может длительно сохранять свою жизнеспособность, а при -70°C годами не терять инфекционных свойств, в целом он не слишком устойчив к факторам окружающей среды. Продолжительность выживания вируса гриппа вне организма (в воздухе, на поверхности различных предметов) зависит от ряда условий: с повышением температуры воздуха срок жизни вируса сокращается, при комнатной температуре вирус может сохранять жизнеспособность в течение нескольких часов; в воздухе помещений при температуре $+22^{\circ}\text{C}$ вирус гриппа сохраняет жизнеспособность в течение нескольких часов. Устойчивость вируса возрастает по мере снижения влажности воздуха. В высушенном виде он может выживать от 3 до 10 дней. На изделиях из тканей (полотенца, носовые платки) вирус сохраняется до 11 суток. Под воздействием УФ-лучей вирус погибает мгновенно; на листе бумаги вирус сохраняет жизнеспособность до 12 часов, на поверхности металла или пластмассы – до 2-х суток, на стеклянной и керамической посуде – до 10 дней; на кожных покровах человека – до 15 часов. При температуре 4°C вирус гриппа сохраняет жизнеспособность в течение 2–3-х недель, нагревание до 50 – 60°C и обработка дезинфициантами вызывает его инактивацию в течение нескольких минут. *Вирусы гриппа* чувствительны к эфиру и хлороформу, но устойчивы к фенолам. Повышение температуры снижает жизнеспособность вируса: при температуре 56°C вирус гриппа погибает в течение 30 минут, при температуре 70°C – через 5 секунд. Вирусы

гриппа относятся к вирусам, чувствительным ко всем основным группам дезинфицирующих средств [7, 12, 15].

Контрольные вопросы и задания

1. Что известно из истории открытия вируса гриппа?
2. Дайте краткую характеристику вируса гриппа.
3. Что такое антигенная вариабельность?
4. Что такое антигенный шифт и антигенный дрейф?
5. Какие стадии включает жизненный цикл вируса?
6. Что такое реассортация вирусных геномов?
7. Перечислите основные свойства вируса гриппа.
8. Опишите строение вируса гриппа.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1. Патогенез гриппа

Вирус гриппа аэрогенно попадает на слизистые оболочки гортани, трахеи и бронхов, где размножается в клетках однослойного многорядного эпителия слизистой верхних и нижних дыхательных путей, преимущественно трахеи, а затем выделяется в воздух с капельками слюны и слизи. Наиболее доступный путь проникновения вируса в организм человека – это незащищенная поверхность слизистой оболочки дыхательных путей. В спокойном состоянии через дыхательные пути человека ежеминутно проходит до 6 л воздуха, содержащего большое количество чужеродных частиц и капель аэрозоля, в том числе содержащих вирусы гриппа. Под действием вирусной нейраминидазы оголяются базальные мембранные клеток, развиваются явления дегенерации в

цитоплазме и ядрах пораженных вирусом клеток эпителия, возникают явления некроза и отторжения клеточных элементов. Все это облегчает процессы накопления в слизистой носоглотки и бронхов различной микрофлоры, в том числе патогенной, что способствует присоединению вторичных бактериальных инфекций.

Воспалительные изменения слизистой оболочки развиваются по типу «сухого катара» без выраженных продуктивных реакций. Воспаление усиливается вследствие фагоцитоза, направленного на локализацию и уничтожение вируса, что сопровождается гибелью макрофагов. Факторы внешней среды, например переохлаждение организма, способствуют нарушению функций обкладочных (слизистых и бокаловидных) клеток. Происходит быстрая репликация вируса, что объясняет непродолжительность инкубационного периода при гриппе. Поражение эпителия дыхательных путей повышает проницаемость сосудов, в результате чего часто наблюдается геморрагический синдром.

Снижение иммунологической реактивности, наблюдаемое при гриппозной инфекции, приводит к обострению хронических заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной и нервной систем, способствует возникновению осложнений. К числу бактериальных осложнений относятся пневмонии, риниты, фарингиты, ларингиты, трахеобронхиты, ангины, гаймориты, менингоэнцефалиты, арахноидиты, полиневриты, радикулиты и др. [7, 11, 15]. Главными причинами смертности при гриппе являются пневмонии и обострения сердечно-сосудистых заболеваний. Причина того, что люди болеют гриппом относительно редко, заключается в том, что респираторный тракт человека находится под защитой системы врожденного иммунитета, в том числе механических препятствий, таких как реснитчатый эпителий, слизисто-секреторные бокаловидные клетки и субэпителиальные слизисто-секреторные железы.

Инородные частицы, проникающие в носовую полость или верхние дыхательные пути, задерживаются слизью, направляются к задней стенке

глотки и при глотании попадают в ЖКТ. Если частицы достигают нижних отделов дыхательных путей, они также задерживаются слизью, которая затем выталкивается из легких с помощью мерцательных ресничек. Самые нижние отделы дыхательных путей, представленные альвеолами, лишены ресничек, однако на их поверхности находится особый вид клеток – альвеолярные макрофаги, поглощающие, разрушающие и элиминирующие инородные тела.

При гриппе в респираторном тракте наблюдается отслоение эпителиальных клеток. Вследствие неравномерного отека и вакуолизации цитоплазмы происходит образование аркадообразных структур эпителия трахеи и бронхов, возникают признаки экссудативного воспаления. Характерным и довольно частым признаком является геморрагический трахеобронхит. При гриппозной пневмонии в альвеолах накапливаются серозный экссудат, эритроциты, лейкоциты, альвеолоциты. В очагах воспаления нередко наблюдается тромбоз сосудов и некроз тканей.

Патогенез гриппа обусловлен комплексом процессов, развивающихся на всех этапах репродукции вируса и последующего его распространения в организме, в том числе при взаимодействии вируса и защитных систем хозяина [3]. В процессе развития заболевания выделяют ряд этапов (стадий, фаз), следующих друг за другом или развивающихся одновременно. Этим фазам соответствуют характерные для гриппа клинические проявления инфекции, первые из которых появляются обычно уже после окончания начальных этапов репродукции возбудителей, т. е. при проникновении их в кровяное русло (вторая фаза инфекционного процесса, который начинается еще во время инкубационного периода и сохраняется в течение всего периода выраженной интоксикации).

3.2. Молекулярно-генетические особенности вируса гриппа А(H1N1) pdm09, определяющие его биологические свойства

Сиалозиды – полисахариды на поверхности клеток-мишеней, в составе которых присутствует сиаловая (N-ацетилнейраминовая) кислота, являются

рецепторами для первой субъединицы НА вируса гриппа А. Концевой остаток сиаловой кислоты может связываться со следующим моносахаридом с помощью $\alpha 2'-3'$ - или $\alpha 2'-6'$ -связей. Клетки эпителия верхних отделов респираторного тракта человека в основном содержат $\alpha 2'-6'$ -сиалозиды, а нижних отделов – $\alpha 2'-3'$ -сиалозиды. Поэтому эпидемические штаммы вируса гриппа, обладая специфичностью преимущественно к $\alpha 2'6'$ -сиалозидам, легко репродуцируются в верхних отделах респираторного тракта человека, активно выделяются в окружающую среду при разговоре, чихании, кашле, эффективно заражая других людей воздушно-капельным путем. Однако при переходе из верхних в нижние отделы респираторного тракта на клетках-мишениях постепенно увеличивается количество $\alpha 2'-3'$ -сиалозидов. Изучение причин летальных исходов у пациентов с тяжелой формой гриппозной инфекции, вызванной вирусом А(H1N1) pdm09 показало, что данный вирус обладает преимущественной авидностью к $\alpha 2'-3'$ -сиалозидам, в то время как штаммы, выделенные у пациентов с легкими и среднетяжелыми формами гриппа, обладают авидностью к $\alpha 2'-6'$ -сиалозидам. Смена рецепторной специфичности с $\alpha 2'-6'$ на $\alpha 2'-3'$, как правило, сопровождается увеличением тропизма вируса к клеткам нижнего отдела респираторного тракта и, следовательно, у таких больных увеличивается вероятность развития первичных вирусных пневмоний. Изменение рецепторной специфичности и тропизма вируса А(H1N1) pdm09 связаны с изменениями в структуре рецептор-связывающего сайта первой субъединицы НА (в позициях 222 и 223). Штаммы вируса гриппа А(H1N1) pdm09 с повышенной $\alpha 2'-3'$ -рецепторной специфичностью индуцируют чрезмерно высокий уровень продукции цитокинов и хемокинов клетками трахеи и бронхов, что нарушает баланс продукции цитокинов и вызывает т. н. «цитокиновый штурм» – генерализацию провоспалительного синдрома, обычно ведущего к поражению органов и развитию инфекционно-токсического шока. При этом у таких больных часто определяются аминокислотные замены в позициях D222G/N (замена аспарагиновой кислоты на глицин или аспарагин) и Q223R (замена глутамина на аргинин) НА. В то же

время при исследовании носоглоточных смывов, взятых от пациентов с благоприятным исходом гриппозной инфекции, и штаммов, выделенных из носоглоточных смывов таких больных, не было выявлено ни одной подобной мутации. Нельзя исключить, что формирование вирусов-мутантов с их последующей селекцией в организме больного происходит вследствие поздней диагностики и при отсутствии ранней (стартовой) противовирусной терапии, так как фактор времени и выбор эффективного препарата имеют важнейшее значение в предупреждении осложнений и прогнозе заболевания. В связи с этим своевременность оказания медицинской помощи и проведения курса противовирусной терапии в ранние сроки заболевания, а также немедленной госпитализации пациентов, входящих в «группы риска», крайне необходимы. Особенностью вируса гриппа A(H1N1) pdm09 является его исходная резистентность к препаратам адамантанового ряда – ингибиторам функционирования протонных каналов – ремантадину и амантадину. Молекулярными маркерами такой резистентности у чувствительных штаммов является наличие в белке M2 вместо сайта S31 сайта N31.

3.3. Клиника и осложнения гриппозной инфекции

Грипп (*grippus*) – острая респираторная антропонозная инфекция, возбудителем которой являются вирусы гриппа А, В и С. Для болезни характерны интоксикация и поражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей, чаще трахеи. Заболевание склонно к быстрому и глобальному распространению. Инкубационный период длится от нескольких часов до 3-х дней, чаще 1–2 дня. Клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больного, состояния его врожденного и адаптивного иммунитета, серотипа вируса, его вирулентности и т. д. Грипп обычно начинается с резкого подъема температуры до 38–40°C, которая держится 3–4 дня и сопровождается симптомами интоксикации: ознобом, болями в мышцах, головной болью, усталостью. Выделения из носа, как правило, отсутствуют, напротив, есть выраженное чувство сухости в

носоглотке. Часто появляется сухой, напряженный кашель, сопровождаемый болью за грудиной. При типичном течении гриппа эти симптомы сохраняются 3–5 дней, затем больной выздоравливает, но еще несколько дней сохраняется чувство усталости, особенно у пожилых людей. Тяжелые формы гриппа могут сопровождаться сосудистым коллапсом, отеком мозга, геморрагическим синдромом, присоединением вторичных бактериальных инфекций. Заболевание может протекать в виде легких, среднетяжелых и тяжелых форм неосложненной инфекции или приобретать осложненное течение. По тяжести течения различают легкую, средней тяжести и тяжелую форму заболевания. Иногда выделяют инаппарантную и молниеносную формы болезни.

В клинической картине неосложненного гриппа выделяют три ведущих синдрома: интоксикационный, катаральный и геморрагический. Тяжесть течения неосложненного гриппа определяется степенью выраженности болезни и продолжительностью интоксикации [11, 19].

Интоксикационный синдром является ведущим и характеризуется острым началом заболевания, быстрым (в течение нескольких часов) повышением температуры тела (от субфебрильной до гипертермии), ознобом. Больные жалуются на головную боль (преимущественно в лобно-орбитальной области), выраженную общую слабость, разбитость и недомогание. Нередко отмечают миалгии, которые развиваются вследствие нарушений микроциркуляции и обменных процессов в мышцах, артриты и головокружение. Также возможны обморочные состояния и судорожный синдром (чаще у детей). Интенсивность головной боли варьирует от умеренной (у пожилых лиц часто бывает диффузной) до резкой, сочетающейся с бессонницей, галлюцинациями и многократной рвотой. Лихорадка достигает максимума через 1 сутки от начала заболевания, на 2–4-й день болезни температура обычно снижается, часто она носит двухволевой характер с последующим резким повторным повышением и нормализацией на 5-й день болезни. Наблюдаются гиперемия лица и конъюнктив. Кожные покровы горячие, сухие. В результате диффузного поражения миокарда и его гипоксии

тоны сердца приглушены, иногда прослушивается систолический шум на верхушке сердца. Часто возникает тахикардия, но бывает и нормокардия, иногда – брадикардия. Наблюдается склонность к артериальной гипотензии. В отдельных случаях при очень высокой температуре признаки интоксикации выражены не резко, что часто наблюдается у молодых людей, заболевших гриппом, вызванным вирусом гриппа А.

Катаральный синдром также является одним из ведущих синдромов, но развивается несколько позже, в ряде случаев проявлен слабо или отсутствует вообще. Больные жалуются на сухость, першение в горле и болезненность в носоглотке, заложенность носа. У них отмечают застойную гиперемию, сухость, набухание и отек слизистой оболочки носоглотки, носовое дыхание затруднено. В первые дни болезни отделяемое из носа скудное или вообще отсутствует, в последующем появляются серозные, слизистые или сукровичные выделения. Характерен трахеобронхит, проявляющийся болью за грудиной, учащением дыхания, мучительным сухим кашлем, интенсивность которого нарастает. Во время кашля возможны рвота и сильные мышечные боли в верхних отделах живота и подреберьях. Катаральный синдром продолжается в среднем 7–10 дней

Геморрагический синдром развивается в тяжелых случаях у 5–10 % больных. На фоне гиперемированной с цианотичным оттенком зернистой слизистой ротоглотки возможны точечные кровоизлияния. В некоторых случаях отмечают носовые кровотечения. Не исключены тяжелые проявления синдрома при развитии острого геморрагического отека легких. Клинические симптомы со стороны органов брюшной полости и мочеполовой системы гриппу не свойственны или носят рефлекторный характер. У детей раннего возраста наблюдаются кишечные расстройства как следствие интоксикации и микроциркуляторных нарушений, у взрослых диарея возможна при обострении сопутствующих хронических заболеваний ЖКТ.

Осложнения гриппозной инфекции. Грипп может представлять значительную опасность из-за развития серьезных осложнений, особенно у

детей, пожилых и ослабленных людей. Частота возникновения осложнений относительно невелика, но в случае их развития они представляют значительную опасность для здоровья и жизни больного. Среднетяжелые, тяжелые и гипертоксические формы гриппа могут являться причиной серьезных осложнений. Причинами возникновения осложнений могут быть капилляротоксическое действие вируса, его способность подавлять иммунитет, разрушать тканевые барьеры, облегчая тем самым заселение тканей резидентной микрофлорой. Самым частым осложнением гриппа является пневмония. Как правило, пневмонии развиваются у пациентов, входящих в группы риска, страдающих хроническими заболеваниями легких и сердца, в частности у пожилых людей. У 40 % больных с отягощенным анамнезом развивается инфекционно-токсический шок, геморрагический синдром, отек легкого. При молниеносной форме гриппа не исключен летальный исход. Одним из самых серьезных осложнений является отек мозга, возможно развитие менингоэнцефалита. После перенесенного в тяжелой форме гриппа часто наблюдается выраженная астения, которая может сохраняться длительное время. Иногда грипп протекает в атипичной, более легкой форме, а также сочетается с другими заболеваниями, в частности, с адено-, энtero-, парамиксо-, респираторно-синцитиальной (у детей) и другими респираторными вирусными инфекциями. У больных гриппом беременных не исключена угроза прерывания беременности.

3.4. Клиническая картина неосложненного гриппа A(H1N1) pdms09

Клиническая картина гриппа, вызываемого вирусом A(H1N1) pdms09, характеризуется сочетанием симптомов интоксикации и катарально-респираторным, астеновегетативным, диспепсическим синдромами. Инкубационный период чаще составляет 2–3 суток, увеличиваясь у части больных до 7 суток. Начало болезни острое (у 95,3 %) с продромальным периодом (18,5 %), когда за 1–1,5 суток до возникновения лихорадки появляются недомогание и сухой кашель; у 4,7 % пациентов начало болезни

постепенное – манифестации симптомов гриппа в течение 2–3 суток предшествуют кашель, слабость, субфебрильная температура, озноб. Температура в первые сутки повышается до 38°C и достигает максимальных значений (39–40°C) на вторые сутки. Пациенты с субфебрильной температурой составляют 9,6 %, у 50,7 % больных температура тела достигает 38,1–39°C, у 39,7 % больных – 39,1–40°C. С первых часов болезни, одновременно с симптомами интоксикации – головной болью (67,8 %), головокружением (33,6 %), ломотой в суставах и миалгией (80,8 %), тошнотой и рвотой (15,1 %) появляется сухой, болезненный кашель (95,2 %). Кашель становится продуктивным к концу первой недели, но при отсутствии адекватной противовирусной терапии его продолжительность может составлять до 3-х недель и дольше. При аусcultации в легких выслушивается жесткое дыхание, нередко сухие хрипы. При рентгенографическом исследовании легких в первые двое суток болезни определяется усиление сосудистого рисунка и умеренное расширение корней легких (при длительном кашле эти изменения сохраняются на второй и третьей неделе болезни). При осмотре больных отмечается бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктивы, цианоз губ, гиперемия слизистой оболочки ротовой полости с цианотичным оттенком, отечность язычка и дужек, зернистость на мягком небе. Со стороны сердечно-сосудистой системы определяется приглушенность тонов сердца, тахикардия. Показатели артериального давления у большинства больных имеют тенденцию к снижению. Возможна дисфункция кишечника. Больных беспокоит дискомфорт в области живота, диарея (4,8 %) развивается на вторые и трети сутки от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей с частотой 2–11 раз в сутки. Функция кишечника, как правило, нормализуется через 1–2 дня. Увеличения печени и селезенки обычно не наблюдается. Слабость, повышенная потливость, снижение аппетита быстро исчезают после нормализации температуры, однако у некоторых больных в периоде ранней реконвалесценции отмечается астенический синдром [3, 5, 9, 11, 27].

Таким образом, в клинической картине неосложненного гриппа, вызванного вирусом A(H1N1) pdm09, преобладают симптомы поражения дыхательных путей. Длительный кашель, возникающий уже в проромальном периоде трахеит, серозный характер мокроты, отсутствие признаков бактериальной суперинфекции свидетельствуют о глубоком поражении слизистой оболочки дыхательных путей с вовлечением в патологический процесс мелких бронхов и бронхиол с первых дней заболевания.

3.5. Клиническая картина гриппа A(H1N1) pdm09, осложненного пневмонией

К больным, находящимся в критическом состоянии, относят лиц, у которых отмечается быстро прогрессирующее поражение нижних дыхательных путей, пневмония, острые дыхательные недостаточность (ОДН) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Серьезные осложнения включали в себя вторичную инвазивную бактериальную инфекцию, септический шок, почечную недостаточность, полиорганическую недостаточность, миокардит, энцефалит и декомпенсацию сопутствующих хронических заболеваний (бронхиальной астмы, ХОБЛ, хронической сердечной недостаточности, заболеваний печени и почек). Пневмония может быть частью континуума развития гриппа, т. е. вызвана непосредственно вирусом (первичная или вирусная пневмония) или сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией, как правило, через несколько дней после стабилизации острого состояния (вторичная или вирусно-бактериальная пневмония).

Наиболее грозными признаками тяжелого заболевания гриппом являются быстрое прогрессирование ОДН и развитие мультидиспептического поражения легких. Такие больные на момент обращения или поступления в стационар имеют выраженную одышку и тяжелую гипоксемию, которые развиваются через 2–5 дней после появления типичных для гриппа симптомов. При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может

симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный или междолевой выпот. Достаточно часто выявляются двусторонние (62 %) и мультидолевые (72 %) легочные инфильтраты.

Компьютерная томография (КТ) легких является наиболее чувствительным методом диагностики вирусной пневмонии. При первичной гриппозной пневмонии в легких выявляются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественно перибронховаскулярное или субплевральное распространение и локализованные в нижних и средних отделах легких.

При классической вирус-бактериальной пневмонии интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять несколько суток, в течение которых наблюдается даже некоторое улучшение состояния больного. В отдельных случаях вторичная пневмония представлена комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации [3, 27].

3.6. Клиническая картина гриппа у беременных

Клиника гриппа у беременных может существенно варьировать в зависимости от серотипа вируса, возраста пациентки, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний. У беременных, особенно во втором и третьем триместре, грипп является особенно опасной инфекцией, представляющей реальную угрозу для здоровья будущей матери и ее ребенка. При гриппе у беременных грозные осложнения иногда сочетаются с развитием патологии беременности, что в итоге усугубляет состояние как будущей матери, так и плода. Общепризнанным является факт, что во время беременности происходит значительная перестройка как гормонального фона женщины, так и иммунологических механизмов.

Развитие у беременных состояния физиологической иммуносупрессии является уникальным механизмом защиты тканей плода от их разрушения иммунной системой матери. Среди факторов, способствующих развитию иммуносупрессии, можно отметить повышение уровня прогестерона, β -2-микроглобулина, α -фетопротеина, изменение общего гормонального фона. Особого внимания заслуживает возможный вклад в эти процессы механизмов кооперации эндогенных ретровирусов и клеточных генов при развитии и генетическом контроле функций плаценты.

Известно, что поглощение кислорода прогрессивно усиливается во втором и третьем триместрах беременности. Растущий плод оказывает давление на диафрагму, что делает дыхательные движения затрудненными, особенно при физической нагрузке и движении. Поэтому любое снижение функций легких сильно отражается на общем состоянии беременных женщин. В случае же развития гипоксии наблюдается высокий уровень продукции деструктивных активных форм кислорода. Свободные радикалы кислорода понижают способность легких и плаценты к транспорту кислорода, а при развитии гриппа вызывают генерализованную провоспалительную реакцию. Активные формы кислорода являются индукторами транскрипционных факторов, регулирующих активность генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов. Таким образом, нарастание гипоксии тканей матери и плода может способствовать развитию генерализованной провоспалительной реакции.

Ключевыми особенностями течения гриппозной инфекции у беременных являются:

- наличие физиологически обусловленной иммуносупрессии, способствующей генерализации инфекции и повышению частоты развития вторичных бактериальных осложнений;
- высокая потребность организма беременной и плода в кислороде и повышенная чувствительность к гипоксии;

- возможность развития вирус-ассоциированных осложнений, что на ранних сроках гестации может проявляться в виде патологии плода, а во втором и третьем триместрах закончиться потерей плода.

К наиболее опасным осложнениям, угрожающим жизни беременной, прежде всего относят различные нарушения в респираторном тракте, а также синдром системной воспалительной реакции (SIRS). Основными причинами смерти беременных с тяжелым (осложненным) течением гриппа являются острая дыхательная недостаточность (ОДН), а также синдром системной воспалительной реакции с развитием полиорганной недостаточности.

3.7. Иммунитет к вирусу гриппа

Гриппозная инфекция вызывает формирование типо- и штаммоспецифического адаптивного иммунитета. Наиболее важными факторами защиты от гриппа являются клеточные и гуморальные иммунные реакции, в которых мишениями служат молекулы НА. В настоящее время люди не имеют иммунной защиты от вирусов подтипов Н4–Н15, никогда не циркулировавших в человеческой популяции, а с вирусом подтипа Н2 сталкивались лишь лица в возрасте около 60 лет, так как этот подтип циркулировал с 1959 по 1968 год.

Вирус гриппа А любого подтипа, отсутствующий в циркуляции, может быть источником гена НА для будущих пандемических штаммов вируса. Основная защита от заражения гриппом обеспечивается вируснейтрализующими (анти-НА) антителами. Это подтверждается сезонным появлением новых вариантов вируса гриппа человека, содержащих аминокислотные замены в субъединице НА1 молекулы НА, отбор которых осуществляется под влиянием нейтрализующих антител. Последовательная смена таких вариантов в циркуляции является основой антигенного дрейфа. Вирус гриппа весьма изменчив, и его антигенные свойства меняются настолько быстро, что иммунитет, сформировавшийся в процессе текущей гриппозной инфекции, может быть мало- или совсем неэффективным при возникновении

следующей эпидемии гриппа. Повторные заболевания гриппом обусловлены, как правило, заражением человека новым штаммом вируса.

После перенесенного гриппа А формируется непродолжительный (1–2 года) иммунитет, после гриппа В иммунитет сохраняется до 3–5 лет. Иммунитет после заболевания гриппом С изучен недостаточно. Основную защитную функцию при текущей гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа А, осуществляют представители местного иммунитета – секреторные IgA, а также ряд гуморальных и клеточных факторов системы врожденного иммунитета, в частности, интерфероны I и II типов и естественные клетки-киллеры, выполняющие селективную функцию, когда распознают и уничтожают на ранних этапах заболевания инфицированные вирусом клетки хозяина.

Несколько позже, по мере развития инфекции, из Т-клеток иммунологической памяти формируются клоны эффекторов адаптивного иммунитета – штаммоспецифические CD8⁺ЦТЛ, которые ограничивают развитие болезни. Перекрестно-реагирующие или типоспецифические противовирусные CD8⁺ЦТЛ, обладающие более широким спектром распознавания вирусных агентов, в известной степени также помогают бороться с гриппозной инфекцией.

Противогриппозные IgM и, особенно, IgG антитела в защитных титрах появляются слишком поздно и не играют решающей роли в подавлении инфекции. Кроме того, следует отметить, что наличие антител даже в высоких титрах не всегда способствует выздоровлению человека. В то же время известно, что пациенты с врожденной формой полной или частичной агаммаглобулинемии успешноправляются с гриппом. Однако антитела важны для предупреждения реинфицирования тем же штаммом вируса.

Учитывая, что развитие каждой последующей эпидемии гриппа в большинстве случаев вызывается возбудителем с новыми, отличными от вируса-предшественника антигенными свойствами, формирования

полноценного протективного иммунитета к гриппу у большинства населения практически не происходит [7].

3.8. Диагностика гриппозной инфекции

На практике диагноз «грипп» устанавливается на основании эпидемиологических данных, когда у населения на определенной территории наблюдается значительное повышение заболеваемости ОРВИ. При диагностике гриппа повышенное внимание уделяется повторным повышениям температуры, в частности, обращается внимание на резкое повышение температуры, усиление кашля, ухудшение самочувствия после начинающегося улучшения. Как правило, при гриппе подобные явления возникают на 4–5-й дни болезни. В этом случае врач направляет больного на лабораторные и функциональные исследования, общий анализ крови, рентгеноскопию придаточных пазух носа, грудной клетки и др. [3, 6, 16, 20].

Дифференциальная диагностика

Грипп дифференцируют с другими респираторными заболеваниями, протекающими с похожими симптомами, в т. ч. с лихорадочным синдромом. При этом учитываются характерные клинические признаки гриппозной инфекции – быстрое (в течение нескольких часов) повышение температуры тела, сопровождаемое ознобом, миалгиями, артралгиями, головными болями преимущественно лобно-орбитальной локализации, гиперемией лица, склеритом, заложенностью носа и отсутствием насморка в первые дни болезни, коротким (не более 3–5 дней) лихорадочным периодом.

Лабораторная диагностика

Симптомы гриппа не являются специфическими, т. е. без лабораторных исследований, в частности, выделения вируса из мазков слизистой респираторного тракта, реакций прямой и непрямой иммунофлуоресценции в мазках эпителия слизистой носа, серологического теста на наличие антител к вирусу в крови и др., отличить гриппозную инфекцию от ОРВИ невозможно. Методы лабораторной диагностики предназначены для раннего (экстренного)

или ретроспективного анализа. Для подтверждения диагноза используются различные стандартизованные в Российской Федерации методы, позволяющие подтвердить наличие вируса или идентифицировать инфекционный агент.

Материалом для исследования чаще всего служит носоглоточный смыв или мазок. Для серологической диагностики используют сыворотку крови пациента. В случае летальных исходов изучают аутопсийный материал. Экспресс-диагностика заключается в обнаружении в материале, взятом у больного, вирусных антигенов. С этой целью можно применять РИФ и ИФА.

Современным и наиболее чувствительным методом экспресс-диагностики является ПЦР-ОТ, с помощью которой определяют вирусную РНК. Вирусологический метод заключается в выделении вируса из перевиваемой культуры клеток MDCK обезьян или 10–12-дневных куриных эмбрионов, зараженных вирусодержащей жидкостью. С этой целью эмбрионы заражают в аллантоисную полость смывами из носоглотки больного. С целью индикации вируса ставится РГА, если она положительна, то для идентификации вируса ставят РТГА с антителами против соответствующих подтипов вируса (H1N1, H2N2 и др.)

Для идентификации вируса также используется РН. Тип вируса определяют в ИФА или РН по наличию типоспецифического вирусного NP-антигена. Для определения чувствительности вируса к противовирусным препаратам используют реакцию нейтрализации вируса этими препаратами в культуре клеток. Серологический метод – ретроспективный, его используют для выявления антител к вирусу в реакции с парными сыворотками с помощью РТГА, ИФА, РН в культуре клеток. Увеличение титра антител в парных сыворотках в 4 и более раз расценивается как признак вирусной инфекции. Эти реакции также применяют для оценки у населения коллективного иммунитета к вирусу гриппа. Титр специфических противовирусных антител 1/40 и выше расценивается как защитный. Экспресс-диагностику выполняют с помощью РНИФ, а также ИФА – тестов, с помощью которых выявляются вирусные антигены в мазках со слизистой оболочки нижних носовых раковин. При этом

применяют диагностические сыворотки только против данного штамма вируса. Ретроспективную серологическую диагностику проводят с помощью РТГА, РСК, РНГА, но в настоящее время чаще всего ИФА. Реакции ставят с парными сыворотками, взятыми на 4–5-й день болезни и через 5–7 суток после ее окончания.

Лабораторная диагностика проводится в обязательном порядке:

- при госпитализации больных с тяжелыми и необычными формами ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей;
- у больных ОРВИ и гриппом с высоким риском неблагоприятного исхода болезни, включая детей до 1 года, беременных, лиц с хроническими болезнями сердца, легких, метаболическим синдромом и др.;
- при регистрации очагов ОРВИ с множественными случаями заболевания в организованных коллективах, когда число заболевших составляет 5 и более человек в один инкубационный период, а также при заболевании лиц из организаций с круглосуточным пребыванием.

В период эпидемических подъемов заболеваемости гриппом окончательный диагноз может быть поставлен на основании лабораторного анализа, а также клинических и эпидемиологических данных.

Контрольные вопросы и задания

1. Перечислите основные стадии патогенеза гриппа.
2. Каковы основные причины смертности при гриппе?
3. Назовите длительность инкубационного периода при гриппе.
4. Дайте определение гриппу с клинической точки зрения.
5. Опишите клиническую картину гриппа, перечислите основные симптомы гриппозной инфекции.
6. Каковы особенности гриппозной инфекции, вызываемой вирусом A(H1N1) pdms09?

7. Каковы эпидемиологические и клинические особенности течения гриппа у беременных?
8. На чем основана и как проводится диагностика гриппозной инфекции?
9. Перечислите группы лиц, которым в обязательном порядке показаны лабораторные исследования на вирус гриппа.
10. Перечислите основные методы лабораторной диагностики гриппа.

ГЛАВА IV. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГРИППА

Эпидемическое значение для людей имеют вирусы, содержащие три подтипа НА (H1, H2, H3) и два подтипа НА (N1, N2). Вирусы гриппа А и В содержат НА и НА в качестве основных структурных и антигенных компонентов вирусной частицы, обладающих гемагглютинирующими и нейраминидазными активностями. У вируса гриппа С нет нейраминидазы, он обладает вместо этого гемагглютинин-эстеразным (проникающим) белком (HEF).

4.1. Резервуар и источник инфекции

Грипп относится к типичным антропонозам, несмотря на то, что в настоящее время накоплено достаточно много сведений о гриппе животных и об эволюционно-генетической связи между вирусами гриппа человека и животных. Вопросы о том, где сохраняется вирус в межэпидемический период, кто является резервуаром инфекции, откуда появляются новые разновидности вируса, интересовал ученых с тех пор, как из организма больных свиней был выделен вирус, по своим характеристикам похожий на вирус гриппа человека. К этому вопросу ученые вернулись после 1957 г. при исследовании гриппоподобных заболеваний домашних животных и птиц, когда у больных лошадей, свиней, овец и уток были выделены вирусы, по ряду свойств похожие

на вирус гриппа А. Тогда было сделано предположение, что некоторые млекопитающие и птицы являются своего рода накопителями вируса – резервуаром инфекции. Впоследствии установили, что природным резервуаром вируса гриппа А являются птицы, реже – млекопитающие, вирус гриппа В встречается только у людей, а вирус гриппа С – у людей, свиней и, возможно, собак. Возможность спорадического заражения человека вирусом гриппа животных неоднократно подтверждалась в отношении вируса гриппа свиней в США, а также во время локальной вспышки «птичьего» гриппа А(H5NI) в Гонконге в 1997 г. В настоящее время существует предположение об определяющей роли перелетных птиц в эпидемическом процессе гриппа. Возможно, что при эпизоотии гриппа среди птиц и млекопитающих (например, домашней птицы, свиней, лошадей) могут формироваться новые антигенные варианты вируса, способные поражать человека.

Эпидемиологическая опасность больного человека для окружающих определяется количеством вируса в отделяемом содержимом верхних дыхательных путей и выраженностью катарального синдрома. Контагиозность гриппа является максимальной в первые 5–6 дней болезни. Длительное выделение вируса наблюдают у немногих больных, как правило, у лиц с тяжелым или осложненным течением гриппа, а также у лиц с выраженным катаральным синдромом. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные гриппом в разгар заболевания. В то же время известно, что в период реконвалесценции вирус также продолжает выделяться во внешнюю среду. Так, сроки обнаружения вируса гриппа А(H1N1) составляют 21–26 дней, вируса А(H2N2) – 25 дней, А(H3N2) – 22 дня, вируса В – до 30 дней. В отдельных случаях длительность заразного периода может увеличиваться до 150–180 суток от начала заболевания.

4.2. Распространение вируса гриппа в природе

К гриппу восприимчивы все люди вне зависимости от возраста и пола. Источником инфекции является больной гриппом человек с типичной или

атипичной (стертой) формой болезни, выделяющий вирус в окружающую среду во время кашля, чихания и т. д. Больной остается заразным с первых часов заболевания и обычно до 5–7-го дня болезни. Для гриппа характерны аэрозольный механизм передачи и чрезвычайно быстрое распространение болезни в виде эпидемий и пандемий. Эпидемии, вызванные вирусом гриппа А, возникают обычно каждые 2–3 года, чаще в осенне-зимний период, а вызванные вирусом гриппа В – каждые 4–6 лет. Вирус гриппа С эпидемий не вызывает, отмечаются лишь единичные локальные вспышки среди детей и ослабленных лиц.

Риск возникновения эпидемий наиболее высок при температуре окружающего воздуха от 5 до -5^0C . Снижение влажности воздуха создает благоприятные условия для проникновения вируса в организм человека, чему способствуют охлаждение и сухость дыхательных путей. Группами «высокого риска» заражения считаются дети, беременные, лица пожилого и преклонного возраста, а также люди, страдающие хроническими заболеваниями сердца и легких.

4.3. Механизмы и пути передачи гриппозной инфекции

Основными механизмами передачи гриппозной инфекции являются аспирационный (аэрозольный) и контактный. *Аспирационный механизм* реализуется за счет попадания вируса в воздух из поврежденных клеток эпителия дыхательных путей с капельками слюны, слизи и мокроты при дыхании, чихании, разговоре, крике, плаче. Сохранение вируса гриппа в воздушной среде зависит от степени дисперсности аэрозоля, содержащего вирусные частицы, а также от воздействия на него факторов окружающей среды (солнечный свет, влага, нагревание и др.). Выделяемый больными гриппом вирусный аэрозоль содержит высокодисперсные (5–25 мкм) и низкодисперсные частицы (25–100 мкм), а также мелкие (100–250 мкм) и крупные (более 250 мкм) капли. Количество вируса в частице аэрозоля определяется ее объемом, пропорциональным кубу радиуса частицы. Поэтому

основная масса вирусов гриппа, содержащихся в вирусном аэрозоле, локализована в его крупнокапельной фазе. Известно, что радиус рассеивания вирусного аэрозоля при кашле составляет около 1 м. Капли диаметром в 1 000 мкм удаляются от источника на 11 м, диаметром 100 мкм – на 1,1 м, диаметром 10 мкм – на 0,13 м.

Попадая в дыхательные пути реципиента, часть аэрозоля фиксируется, другая выводится с выдыхаемым воздухом. Частицы диаметром более 10 мкм задерживаются в верхних дыхательных путях почти полностью; 50 % частиц диаметром 3 мкм оседает в верхних дыхательных путях, 50 % – в легких; 88,5 % частиц диаметром 1 мкм задерживается в легких, остальные – в верхних дыхательных путях; 70 % частиц диаметром 0,1–0,3 мкм вместе с выдыхаемым воздухом выводятся в окружающую среду.

При *контактном механизме* передачи инфекции вирусные частицы с секретом слизи верхних дыхательных путей при кашле, чихании, крике и т. д. попадают на поверхность различных предметов, контактируя с которыми, человек, не соблюдающий санитарно-гигиенические правила, рискует быть инфицированным. Это может произойти, если больной гриппом часто трет свой нос или глаза. При этом вирус передается другому человеку (например, при пожатии рук или через дверные ручки), когда контактное лицо прикасается не вымытыми после контакта с больным руками к своему носу или глазам.

Вирус гриппа может распространяться:

- воздушно-капельным путем при попадании в окружающую среду вирусодержащих аэрозолей;
- при непосредственном контакте с зараженным гриппом человеком;
- при контакте с загрязненными вирусом предметами и поверхностями (детскими игрушками, лестничными перилами, дверными ручками и др.)

Передачу вируса гриппа можно ограничить, если больной будет придерживаться элементарных правил: прикрывать нос и рот во время кашля и чихания, регулярно мыть руки с мылом или обрабатывать их

дезинфицирующими растворами, а также соблюдать дистанцию с окружающими его людьми не менее 1,5 метров. Признана также необходимость использования масок как больными, так и окружающими их людьми, особенно это актуально в плохо проветриваемых помещениях, местах массового скопления людей, в общественном транспорте. При этом необходимо помнить, что самый высокий уровень выделения больным вируса в окружающую среду происходит приблизительно за сутки до появления максимально выраженной симптоматики заболевания.

Естественная восприимчивость людей к гриппу высокая, но имеет индивидуальные отличия; восприимчивость к новым серотипам возбудителя, как правило, особенно высока. IgG-антитела к вирусу гриппа, трансплацентарно проникшие в организм ребенка, находящегося на естественном вскармливании, сохраняются в течение первых 9–10 месяцев его жизни, у находящихся на искусственном вскармливании – лишь 2–3 месяца. Однако эти антитела не могут в полной мере защитить ребенка от заболевания гриппом. Показано, что при вспышках гриппа в родильных домах новорожденные болеют чаще и обычно тяжелее, чем их матери. Иммунитет, вызванный вирусом гриппа А, обычно длится 1–3 года, вирусом типа В – 3–4 года. Иммунологическая память, особенно после повторного контакта с тем или иным подтипов вируса гриппа, может сохраняться в течение всей жизни человека.

4.4. Группы риска

Повышенный риск тяжелого течения гриппа и возникновения осложнений, как правило, отмечается:

- среди беременных, особенно в 3-м триместре гестации;
- среди детей в возрасте до 2-х лет;
- среди пациентов с хроническими заболеваниями респираторного тракта.

Анализ смертности при гриппе показал, что чаще всего отягчающими обстоятельствами являются:

- заболевания эндокринной системы (10,2 %);
- ожирение (6,9 %);
- иммунодефициты, вызванные в т. ч. ВИЧ-инфекцией, злокачественными болезнями крови и злокачественными новообразованиями (9,6 %);
- заболевания сердечно-сосудистой системы (6,4 %);
- беременность (4,5 %).

Реже у пациентов, смерть которых была связана с постгриппозными осложнениями, отмечались такие заболевания, как гепатиты, панкреатиты и болезни почек – суммарно в 8,3 % случаев, хронические болезни легких – в 3,5 % случаев и энцефалопатии (ДЦП, алкогольная энцефалопатия, эпилепсия) – в 2,2 % случаев [1, 24, 30, 31].

К группам людей, подверженных высокому риску заболевания гриппом и возникновению осложнений, относятся:

- лица старше 60 лет, прежде всего проживающие в учреждениях социального обеспечения;
- лица, страдающие заболеваниями эндокринной системы (диабет), нарушениями обмена веществ (ожирение), болезнями системы кровообращения (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца);
- лица с хроническими заболеваниями дыхательной системы (ХОБЛ, хронический бронхит, бронхиальная астма), печени и почек;
- беременные женщины;
- лица, часто болеющие ОРВИ;
- дети в возрасте от 6 месяцев и старше;
- дети, посещающие образовательные учреждения и (или) находящиеся в учреждениях с постоянным пребыванием (детские дома, дома ребенка);
- школьники;
- медицинские работники;
- работники сферы обслуживания, образования, транспорта;

- военнослужащие.

4.5. Особенности эпидемиологии гриппа у беременных

Беременные составляют группу высокого риска по неблагоприятному течению респираторных инфекций, среди которых грипп является лидирующим заболеванием, часто заканчивающимся трагично для самой беременной и ее будущего ребенка. Описаны крайне тяжелые формы гриппа у беременных с высоким уровнем летальности, наблюдаемые во время пандемии начала XX столетия. Пандемия гриппа A(H2N2) 1957 г. унесла жизни более 50 % женщин, находящихся на разных сроках гестации, что составило до 10 % всех смертельных случаев данной инфекции в эпидемический сезон [1, 16].

Эпидемиологические наблюдения за заболеваемостью гриппом в межпандемический период в высокоразвитых странах за последние 20 лет в сезоны пиковой заболеваемости показали более частые госпитализации беременных по сравнению с небеременными женщинами. Так, в Канаде до 60 % заболевших гриппом беременных нуждались в госпитализации в связи с развитием у них тяжелых осложнений со стороны органов дыхания. Пандемия гриппа, обусловленная циркуляцией вируса A/California/7/2009(H1N1)v показала сопоставимую частоту госпитализаций беременных с тяжелым течением инфекции. В странах Европы и Северной Америки необходимость госпитализации беременных в стационар составила от 4,3 % (Ирландия) до 13 % (США) от числа всех госпитализаций населения, связанных с гриппом [1, 3, 27]. Около 60 % больных женщин нуждалось в интенсивных лечебных мероприятиях [1, 3, 27]. Наиболее часто беременные госпитализировались во втором или третьем триместрах беременности, причем до 51 % из них имели различные отягощающие фоновые состояния. Летальность среди беременных с тяжелой гриппозной инфекцией, вызванной вирусом A/California/7/2009(H1N1)v, в разных странах была различной. Так, в Нидерландах смертельных исходов за весь период пандемии зарегистрировано не было. В то же время в других странах Европы летальность от гриппа среди

беременных составляла от 0,7 % в Греции до 6,9 % в Великобритании [1, 3, 27].

За весь пандемический период в Англии летальность среди беременных составила 90:100 000 клинических случаев. В Австралии и США доля умерших беременных женщин среди всех смертельных случаев от пандемического гриппа составляла от 1,6 % до 16 % [1].

В России этот показатель составил 0,22–0,3 % от всех беременных, повысив материнскую смертность до 15,8 %. Большинство смертельных исходов наблюдалось в третьем триместре гестации, как наиболее критичном периоде беременности для женщины в плане труднопредсказуемого исхода заболевания гриппом [1].

Сезонный грипп имеет меньшее число осложненного течения среди беременных. Летальные исходы также встречаются редко. На основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий специалисты ВОЗ включили беременных в группы развития тяжелого (осложненного) течения гриппа. По аналитическим данным было установлено, что:

- беременные, больные гриппом, требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные женщины;
- наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в третьем триместре беременности;
- более 8 % госпитализированных беременных (преимущественно в третьем триместре) требуют проведения интенсивной терапии;
- показатель летальности от гриппа среди пациенток в третьем триместре беременности максимален и достигает 16,9 %, а уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6 %;
- преждевременные роды у беременных, больных гриппом, наблюдаются в 3 раза чаще, чем у здоровых беременных;
- перинатальная смертность у этой категории больных в 5 раз выше.

Важными факторами риска тяжелого (осложненного) течения гриппа, в т. ч. среди беременных, являются сопутствующие хронические заболевания

легких и сердечно-сосудистой системы, а также наличие эндокринных (сахарный диабет) и метаболических (в первую очередь ожирение) нарушений.

Среди дополнительных факторов риска развития тяжелого (осложненного) течения гриппа среди беременных можно выделить следующие:

- молодой возраст, наличие сопутствующей хронической патологии (ожирение, бронхиальная астма, сахарный диабет или заболевания сердца);
- негроидная раса;
- позднее начало противовирусной терапии

4.6. Основные эпидемиологические признаки гриппа

Характеристика эпидемического порога. Исходными данными для вычисления эпидемических порогов являются статистические сведения о суммарной заболеваемости гриппом и ОРВИ в интенсивных показателях на 10 тыс. населения за календарные недели каждого года в течение последних 5–10 лет. В сгруппированном по стандартным календарным неделям ретроспективном массиве информации в каждом году определяют недели, в течение которых в субъекте отмечалась эпидемия гриппа. При этом следует учитывать, что в разных возрастных группах продолжительность этих периодов часто отличается. Такие недели из расчета исключают. За эпидемические пороги принимают верхние толерантные пределы еженедельных показателей неэпидемической заболеваемости гриппом и ОРВИ населения в целом и в отдельных возрастных группах в каждом городе.

Грипп отличается повсеместным распространением, заболеваемость гриппозной инфекцией проявляется в виде ежегодных сезонных эпидемий, вспышек и спорадических случаев. Длительность заболеваемости определяется интенсивностью эпидемического процесса, для которого характерна хаотичная, многолетняя и неупорядоченная сезонная динамика заболеваемости. В последние годы в мире, в том числе в России, часто наблюдаются эпидемии с

малой интенсивностью эпидемического процесса, длительность которых варьирует от 3–5 до 10 недель и более (реже). Например, в сезоне 2017–2018 гг. длительность эпидемии составила 12 недель.

Из известных 3-х типов вируса гриппа особую эпидемиологическую опасность представляет вирус гриппа А, который несет основную ответственность за ежегодно возникающие эпидемии, т. к. он более всего подвержен антигенной изменчивости. На протяжении нескольких десятков лет циркулируют два его варианта – А(H1N1) и А(H3N2) с доминированием последнего. Эпидемии гриппа В распространяются медленнее и поражают не более 25 % населения. Грипп С регистрируется, как правило, в виде спорадических случаев.

По данным ВОЗ ежегодно в мире сезонным гриппом заболевает около 10 % населения, а от 3 до 5 млн человек переносят грипп в тяжелой форме. В США, в зависимости от интенсивности эпидемического процесса, ежегодно регистрируется от 15 до 30 млн случаев гриппа, в Австрии – от 480 до 960 тыс. случаев в год, во Франции – 3,36–6,72 млн, в Германии – 4,62–9,24 млн, в Италии – 3,3–6,6 млн, в Испании – 2,4–4,8 млн, в Великобритании ежегодно регистрируется от 3,36 до 6,72 млн случаев гриппа.

В последние годы в России число официально регистрируемых случаев гриппа стало снижаться. Так, если в 2003–2008 гг. регистрировали от 917 793 до 3 500 000 случаев гриппа, то в настоящее время заболеваемость резко сократилась до 50 000 – 100 000 случаев в год. Показатели заболеваемости составили соответственно 26,33 (2018 г.), 34,86 (2017 г.), 60,5 (2016 г.), 34,01 (2015 г.) на 100 тыс. населения. Такое снижение заболеваемости обусловлено проводимой в стране активной иммунопрофилактикой гриппа. В возрастной структуре заболевших превалирует заболеваемость детей (3–6 и 7–14 лет), которые в силу своей социальной активности чаще всего являются первоисточниками гриппозной инфекции в семейных очагах. Особую опасность грипп представляет для лиц пожилого возраста ввиду снижения у них функциональной активности иммунитета. У этой категории лиц

заболеваемость манифестными формами гриппа относительно низкая, однако смертность от осложнений гриппозной инфекции высокая.

4.7. Эпидемиология тяжелых форм гриппа, вызванного вирусом А(H1N1) pdm09

Пандемия гриппа А(H1N1) pdm09 является ярким примером высокой заболеваемости тяжелыми формами гриппа. Появление вируса гриппа с новыми антигенными свойствами в неиммунной человеческой популяции вызвало массовое заболевание гриппом в разных регионах мира на фоне устойчивой передачи возбудителя от человека к человеку и возможности инфицировать нижние дыхательные пути с развитием тяжелой вирусной пневмонии.

В Российской Федерации в эпидсезон 2009 г. (октябрь–декабрь) гриппом и ОРВИ переболело 13,26 млн человек (на 5,82 млн больше, чем в 2008 году), при этом гриппом переболело 4,1 % от общей численности населения страны. В общей структуре лабораторно подтвержденных случаев гриппа А(H1N1) pdm09 в Российской Федерации на долю взрослого населения приходилось 61 % случаев, при этом наибольшее количество заболевших взрослых зарегистрировано в возрасте 18–39 лет (44,2 % от всех лабораторно подтвержденных случаев). Необходимо отметить, что примерно у 40 % больных, которым потребовалась госпитализация и среди которых отмечались летальные исходы, не было выявлено сопутствующей патологии до момента заболевания гриппом, вызванным вирусом А(H1N1) pdm09. С начала пандемии «Pandemic (H1N1) 09 Virus» в мире выделено более 551 тыс. вирусов гриппа, из которых 78 % были вызваны вирусом подтипа А(H1N1) pdm09 [3, 26].

Таким образом, эпидемический сезон заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2009 г. отличался от предыдущих рядом особенностей:

- более ранним началом (сентябрь–октябрь против декабря–января в прошлом);

- сочетанием заболеваемости сезонным гриппом и пандемией гриппа, вызванного новым, реассортантным вирусом A(H1N1)pdm09, содержащим гены свиного, птичьего и человеческого вирусов гриппа;
- вовлечением в эпидемический процесс лиц всех возрастных групп, но чаще всего детей и молодых людей;
- поражением нижних дыхательных путей с развитием прогрессирующей пневмонии и ОРДС у детей и лиц молодого и среднего возраста.

4.8. Сезонность заболеваемости гриппом

Эпидемический процесс гриппа имеет свои характерные особенности. Заболеваемость носит ярко выраженный сезонный характер с подъемом в холодное время года (осенне-зимний и начало весеннего периода). В большинстве регионов России в начале и середине осени начинается подъем заболеваемости ОРВИ и гриппом, что связано с возвращением из отпусков взрослого населения, началом учебного года, формированием в школах и дошкольных образовательных учреждениях новых коллективов, а также с неблагоприятным влиянием на организм климатических условий.

Передача инфекции наиболее эффективна при влажности 20–35 %, при более высокой влажности (80 %) передача вируса блокируется, с большей вероятностью передача осуществляется при 5°C, чем при 20°C, т. е. атмосферные условия зимних месяцев способствуют более интенсивному распространению инфекции. Известно, что аэрозольный путь передачи вируса гриппа блокируется при 30°C, а в тропическом климате гриппозная инфекция встречается в течение всего года. Существует вероятность, что передача вируса при непосредственном контакте эффективна и при более высокой температуре. Поэтому близкий контакт или распространение инфекции на близком расстоянии являются преобладающими путями передачи вируса гриппа в тропиках.

В последние годы начало циркуляции вирусов гриппа в умеренном климате приходится на конец осени – начало зимы с пиком в январе–феврале.

В отдельные эпидемические сезоны регистрировались дополнительные пики заболеваемости, связанные со сменой доминирующего штамма. Следует отметить, что появление нового эпидемического штамма может привести к возникновению пандемии в любое время года, что было продемонстрировано летом 2009 г.

4.9. Смертность при гриппе

Смертность от самого гриппа невелика, однако смертность от последствий гриппа, постгриппозных осложнений у детей до 1 года составляет 30 % общей смертности и 90 % смертности от инфекционных болезней, а у детей до 2-х лет – до 15 % общей смертности. Следует отметить, что грипп отягощает течение хронических заболеваний, а также приводит к возникновению т. н. дополнительных соматических заболеваний и увеличению смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений кровоснабжения мозга и поражений легких.

Исследование, проведенное в 2017 г. показало, что на глобальном уровне ежегодное число смертей от сезонного гриппа может достигать 650 тыс., в том числе до 72 тыс. в Европейском регионе. В США ежегодно от гриппа умирает от 12,5 тыс. до 37,5 тыс. человек, в Австрии регистрируется от 400 до 1 200 смертельных исходов, во Франции – от 2,8 до 8,4 тысяч, в Германии – 3,85–11,55 тыс., в Италии – 2,75–8,25 тыс., Испании – 2–6 тыс. случаев смерти от гриппа. В Российской Федерации число летальных исходов относительно невелико и ранее составляло 20–53 случая в год. Однако в последнее время число летальных случаев несколько увеличилось. Так, например в 2018 г. было зарегистрировано 166 случаев смерти от гриппа (форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), что отчасти связано с летальными исходами у не вакцинированных от пандемического гриппа лиц и наличием у умерших серьезных сопутствующих заболеваний.

В России, США и некоторых других странах используют разные критерии для констатации смерти при гриппе. В нашей стране смерть от гриппа

регистрируют в тех случаях, когда летальный исход наступает на фоне развернутой картины острой инфекции. В США используется понятие отсроченной смерти от гриппа или понятие смерти, обусловленной гриппом. Все летальные исходы, которые обусловлены обострением под влиянием гриппозной инфекции уже имевшихся у пациента заболеваний (сердечно-сосудистых, респираторных, болезней почек и т. д.) регистрируются как смерти от гриппа [1, 24, 30, 31].

Контрольные вопросы и задания

1. Назовите основной природный резервуар вируса гриппа.
2. Назовите основной источник гриппозной инфекции.
3. Какова восприимчивость населения к гриппозной инфекции?
4. Каков основной механизм передачи гриппозной инфекции?
5. Назовите условия сохранения вирулентности вируса гриппа в окружающей среде.
6. Перечислите пути передачи гриппозной инфекции.
7. Назовите сроки циркуляции материнских IgG-антител к вирусу гриппа в организме новорожденных, находящихся на естественном и искусственном вскармливании?
8. Перечислите «группы риска» при заболевании гриппом.
9. Что такое эпидемический порог заболеваемости гриппом и как он определяется?
10. Перечислите основные признаки эпидемического процесса при гриппозной инфекции.
11. Каковы особенности сезонной заболеваемости гриппом?
12. Каковы негативные последствия гриппозной инфекции и в чем они заключаются?

Глава V. ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Профилактические мероприятия, проводимые при любом инфекционном заболевании, в том числе при гриппе, должны быть одновременно направлены на три звена эпидемического процесса: источник инфекции, механизмы и пути передачи инфекции, а также восприимчивый субъект. Они проводятся в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций». Профилактические мероприятия при гриппозной инфекции осуществляются методами неспецифической и специфической профилактики.

5.1. Неспецифическая профилактика, направленная на источник инфекции

Основной принцип неспецифической профилактики заключается в своевременном выявлении больного и его изоляции, в том числе госпитализации. Поэтому на данном этапе важным является ранняя диагностика заболевания и назначение своевременного лечения больного. В соответствии с СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» госпитализируют:

- больных с тяжелым или среднетяжелым течением заболевания;
- лиц, посещающих детские организации с постоянным пребыванием детей;
- лиц, проживающих в общежитиях и неблагоприятных условиях жилой среды.

Изоляция больного гриппом осуществляется до исчезновения у него клинических симптомов болезни, но не менее 7 дней с момента появления симптомов ОРЗ. Для окружающих больной гриппом представляет наибольшую опасность в первые 3–4 дня болезни, хотя выделение вируса возможно на протяжении всего заболевания, в ряде случаев и в период

реконвалесценции. Больные дети, как правило, представляют для окружающих потенциальную опасность более длительный период (7–10 дней). На этапе выявления источника инфекции и во время сезонного подъема заболеваемости особого внимания заслуживают ежедневные целенаправленные медицинские осмотры. В домашних условиях больного с симптомами гриппа необходимо изолировать и желательно в отдельное помещение или в крайнем случае определить место его пребывания на расстоянии около 1,5 метров от места нахождения других членов семьи. Больному необходимо обеспечить надлежащие санитарно-гигиенические условия пребывания с соблюдением режима проветривания, влажной уборки с помощью бытовых моющих и дезинфицирующих средств; обеспечить его индивидуальной посудой с соответствующей ее обработкой.

Организация мероприятий неспецифической профилактики гриппа проводится путем информирования и обучения населения (в первую очередь детей) способам укрепления защитных сил организма, профилактике хронических заболеваний, являющихся факторами неблагоприятного исхода гриппа, и мероприятиям, прерывающим передачу возбудителя инфекции в период подъема заболеваемости [23, 24, 26, 27].

5.2. Профилактические мероприятия, направленные на механизмы и пути передачи инфекции

Основным механизмом передачи инфекции при гриппе является аспирационный (аэрозольный), однако нельзя исключать и контактный механизм заражения гриппом. Аспирационный механизм передачи может быть реализован на расстоянии до 1–1,5 метров без непосредственного контакта с больным гриппом. Во время эпидемии (пандемии) гриппа необходимо избегать мест со значительным скоплением людей (вокзалы, аэропорты, стадионы, общественный транспорт и т. д.). Рекомендуется использование средств индивидуальной защиты (одноразовых масок с их заменой каждые 2–3 часа). При этом предпочтительнее использование масок больными с целью

предотвращения распространения ими мелкодисперсной аэрозольной взвеси, содержащей вирусные частицы, во время разговора, кашля и чихания.

Также в период эпидемии гриппа необходимо неукоснительно соблюдать элементарные санитарно-гигиенические правила. В палате (боксе) не менее 2 раз в сутки должна проводиться влажная уборка с применением дезинфицирующих средств. Необходимо регулярно проветривать помещения общего пользования, тщательно мыть руки с мылом, обрабатывать их дезинфектантами, избегать непосредственного контакта рук с поверхностями общего пользования (лестничные перила, дверные ручки и др.), регулярно подвергать обработке эти поверхности антисептическими растворами, максимально ограничить прикосновения руками к слизистой глаз, носа и рта, использовать одноразовые гигиенические салфетки, как можно чаще осуществлять гигиеническую обработку полости носа, регулярно промывать наружные отделы носовых ходов мыльным раствором или специальными солевыми растворами.

С целью уничтожения вируса во внешней среде (на окружающих человека предметах) желательно применять рекомендуемые специалистами дезинфицирующие, моющие средства и антисептики, разрешенные к применению на территории Российской Федерации.

Высокой противовирусной активностью обладает облучение специальными УФ-лампами с длиной волны 250–260 нм. Обеззараживание помещений с помощью этих ламп проводится как прямым, так и рассеянным способом облучения. Прямое облучение помещения (спальни, палаты, учебные кабинеты) проводится в отсутствии людей УФ-лампами различного типа (потолочные, настенные, передвижные), что позволяет обеспечить максимально эффективную инактивацию вирусов и другой патогенной микрофлоры в воздухе помещений (палат) и частично на предметах обстановки. Применение рассеянного облучения допускается в присутствии людей (персонала). При этом облучатели должны быть установлены в соответствии с инструкцией и

учетом объема облучаемого помещения, что позволяет использовать их с максимальной эффективностью.

Неотъемлемой и очень важной частью противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции является текущая дезинфекция (обработка) предметов личного обихода больного, а также всего помещения. При этом необходимо обеспечить тщательное обеззараживание посуды, личных вещей больного (белье, полотенца и т. д.), а также пола, стен, дверей, столов и т. д., для чего используются различные, разрешенные к применению в России дезинфицианты. После выписки больного в боксе (палате), где он находился, обязательно проводится заключительная дезинфекция – мытье стен, подоконников, мебели, полов с применением дезинфицирующих средств, обработка посуды, белья и УФ-облучение всего помещения [23, 24, 26, 27].

5.3. Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый организм

Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый организм, могут быть экстренными, включающими внутриочаговую профилактику, проводимую в отношении лиц, непосредственно общавшихся с больным (контактных лиц), и внеочаговую профилактику. В предэпидемический период может проводиться и т. н. сезонная профилактика.

Внутриочаговая профилактика направлена на своевременное выявление контактных лиц, общавшихся с больным. В дошкольных образовательных учреждениях за ними устанавливается наблюдение в течение 7 дней после изоляции последнего больного гриппом, проводятся осмотры детей, общавшихся с больным с обязательной термометрией (2 раза в день) и осмотром зева. Результаты обследования регистрируются в установленном порядке. С целью предупреждения распространения гриппозной инфекции, прием новых детей в коллектив и перевод детей в другие коллективы временно прекращается. Для персонала групп с установленным медицинским наблюдением обязательно соблюдение масочного режима со сменой масок

каждые 3–4 часа работы. Персонал с признаками заболевания гриппа и ОРВИ к работе с детьми не допускается, приступить к работе в детском коллективе можно только после клинического выздоровления, но не ранее 7 дней с момента появления первых симптомов заболевания.

Для исключения последующих заболеваний гриппом в организованных коллективах детей и взрослых проводят экстренную неспецифическую профилактику, используя для этого соответствующие химиопрепараты, препараты ИФН и их индукторы. В очагах гриппозной инфекции организуется комплекс санитарных и противоэпидемических (профилактических) мероприятий, предусматривающий обязательное обеззараживание посуды, воздуха и поверхностей в помещениях с использованием эффективных при вирусных инфекциях дезинфицирующих средств и методов, разрешенных к применению, а также текущую влажную уборку и проветривание помещений. При получении экстренного извещения о регистрации 5 и более случаев заболеваний с симптомами ОРЗ (грипп или ОРВИ) в дошкольных образовательных учреждениях, оздоровительных и медицинских организациях, организациях социального обеспечения, специалистами органа, уполномоченного осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, проводится эпидемиологическое исследование очага инфекции и организуется (определяется) комплекс необходимых санитарно- противоэпидемических мероприятий. В случае возникновения очага заболевания гриппом в родильных домах, в том числе с раздельным содержанием новорожденных и матерей, а также в отделениях новорожденных (II этапа выхаживания) больные дети и матери изолируются в индивидуальные боксы (изоляторы) с отдельным обслуживающим персоналом, а затем переводятся в детский инфекционный стационар. В очаге инфекции новорожденным проводится экстренная неспецифическая профилактика. В медицинских организациях, детских образовательных и оздоровительных организациях, организациях социального обеспечения проводится текущая дезинфекция с применением химических средств,

разрешенных к применению в Российской Федерации, организуется соблюдение масочного режима, гигиеническая обработка рук, обеззараживание и очистка воздуха с применением технологий, прошедших оценку соответствия и разрешенных к применению, в т. ч. УФ-облучение и проветривание помещений. В организациях и общежитиях в период эпидемии гриппа и ОРВИ выявление, изоляция больных и экстренная неспецифическая профилактика гриппа у лиц, общавшимся с больным гриппом и ОРВИ, осуществляется персоналом медицинских организаций. Особое внимание следует уделять профилактике гриппа в группах риска с целью предупреждения развития тяжелых осложненных форм заболевания.

Профилактика гриппа основана на применении средств, повышающих у населения уровень неспецифической защиты организма, особенно у детей и лиц пожилого возраста с хроническими соматическими заболеваниями, вторичными иммунодефицитами, аллергическими заболеваниями, способствующими тяжелому течению гриппа. В случае необходимости в группах риска также проводится экстренная профилактика, увеличивающая возможности защиты наиболее уязвимых групп населения в условиях начавшейся вспышки или эпидемии гриппа.

Профилактическими мероприятиями, направленными на восприимчивый организм, являются:

здоровый образ жизни (полноценный сон, свежий воздух, активный отдых, сбалансированное питание);

профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и состояний, обусловливающих повышение восприимчивости организма к вирусу гриппа или способствующих развитию иммунодефицита, а также являющихся факторами риска тяжелого течения гриппа;

проведение *сезонной или экстренной химиопрофилактики* [23, 24, 26, 27].

Сезонная неспецифическая химиопрофилактика гриппа проводится в предэпидемический период, в течение определенного периода времени или

всего эпидемического сезона. Целью сезонной химиопрофилактики является повышение устойчивости организма к респираторным вирусным инфекциям. Для профилактики гриппа могут быть использованы препараты, включенные в перечень действующего издания Государственной фармакопеи Российской Федерации или других подобных документов, утвержденных Фармакопейным комитетом Минздрава России. Для неспецифической профилактики могут быть также использованы и другие препараты с доказанной профилактической эффективностью, разрешенные к применению в установленном порядке на территории Российской Федерации [5, 23, 24].

Неспецифическая профилактика гриппа у беременных проводится в соответствии с «Методическими рекомендациями по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике гриппа у взрослых». Беременным женщинам, входящим в ближайшее окружение лиц, заболевших ОРВИ или гриппом, необходимо проведение противовирусной химиопрофилактики в течение 10 дней (занамивир, осельтамивир, арбидол).

Экстренная (внутриочаговая) химиопрофилактика подразумевает назначение противовирусных лекарственных препаратов лицу после его контакта с больным гриппом или при его нахождении в очаге инфекции. Постконтактная профилактика рекомендована в первые 48 час. после контакта с больным гриппом (подтвержденным лабораторно или с подозрением на грипп). Больной считается контагиозным (заразным), а контакт с ним опасным за сутки (24 час.) до начала появления симптоматики гриппа и до окончания клинических проявлений болезни. Продолжительность внутриочаговой профилактики колеблется от 2-х дней при прекращении контакта с источником инфекции до 5–7 дней, если контакт сохраняется. Решение о применении того или иного препарата, показаниях, противопоказаниях, дозировке, режиме, курсе должно приниматься исключительно на основании клинико-эпидемиологической ситуации и официальной инструкции к препарату [5].

Одним из действенных методов профилактики гриппа является гигиеническое воспитание населения, которое проводится сотрудниками

медицинских организаций, специалистами органов, уполномоченных осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, а также организаций, обеспечивающих федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Гигиеническое воспитание населения включает в себя представление населению подробной информации о гриппе и ОРВИ, основных симптомах заболевания и мерах профилактики посредством использования листовок, плакатов, бюллетеней, средств массовой информации, информационно-коммуникационной сети Интернет.

Внеочаговая профилактика проводится среди определенных, заранее намеченных групп населения или отдельных лиц, в основном не привитых против гриппа; из них в первую очередь среди лиц с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания. Обычно это больные хроническими заболеваниями (дети и взрослые), пожилые, часто и длительно болеющие люди, у которых при гриппе нередко развиваются осложнения и возможен летальный исход. Плановая профилактика рекомендована лицам с повышенным риском заражения гриппом – медицинским работникам, работникам пассажирского транспорта, торговли, общественного питания и коммунального хозяйства. В экстренной защите нуждаются коллективы интернатного типа с тесным размещением контингента, учебные и производственные коллективы с высокой плотностью рабочих мест, если эти люди оказались не привиты против гриппа. В массовой практике для борьбы с гриппом применяют противовирусные химиопрепараты, официально зарегистрированные и разрешенные к применению на территории Российской Федерации. Применение иммуномодулирующих средств, включая ИФН и индукторы ИФН, должно проводиться строго по назначению врача и под его наблюдением. Химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейраминидазы рекомендуется только в особых случаях в связи с риском возникновения устойчивости к ним возбудителя инфекции. Применение таких препаратов с профилактической целью показано лицам с риском развития осложненных форм заболевания, имевшим контакт с человеком, больным гриппом или с подозрением на грипп,

а также сотрудникам и подопечным лицам в организациях с длительным пребыванием контингента во время вспышек гриппа.

Группы риска:

- люди в возрасте 65 лет и старше;
- дети в возрасте до 2-х лет;
- беременные женщины и родильницы в течение 2-х недель после родов;
- больные хроническими заболеваниями сердца, органов дыхания (в т. ч. бронхиальной астмой), почек, печени или неврологическими заболеваниями, сахарным диабетом, гемоглобинопатией, иммуносупрессией, ожирением.

Для неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ могут использоваться адаптогены растительного происхождения – фармацевтические или официальные препараты, включенные в действующее издание Государственной фармакопеи Российской Федерации или в другие документы, утвержденные Фармакопейным комитетом Минздрава России и имеющие обязательный характер для врачей и фармацевтов. Для неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ также могут использоваться иные препараты с доказанной профилактической эффективностью, разрешенные к применению в установленном порядке на территории Российской Федерации [23, 24, 26, 27].

Важным направлением неспецифической профилактики гриппа и ОРВИ является элиминационная терапия, направленная на снижение числа вирусных и бактериальных агентов на слизистых оболочках верхних дыхательных путей в эпидемически опасные периоды путем промывания носа различными способами. Ирригационная терапия, с одной стороны, усиливает первую линию защиты – мукоцилиарную функцию мерцательного эпителия, а с другой – обеспечивает снижение уровня патогенной микрофлоры на слизистых, тем самым минимизируя возможность адгезии возбудителей на слизистой оболочке респираторного тракта. Во время подъема заболеваемости используются ирригационные препараты, увлажняющие слизистую носа (солевые растворы

самостоятельного или промышленного изготовления). В качестве неспецифической профилактики респираторных инфекций может применяться ароматерапия – ингаляционное воздействие натуральных эфирных масел, обладающих выраженными противовоспалительными свойствами.

Для предотвращения передачи инфекции воздушно-капельным путем во время подъема заболеваемости гриппом используют также *барьерные способы защиты*, которые эффективно предотвращают выброс больным аэрозоля в окружающую среду и таким образом защищают от заражения вирусом здоровых людей. Самыми простыми и доступными для массового применения средствами предотвращения передачи возбудителя воздушно-капельным путем могут служить одноразовые *медицинские* маски промышленного производства (процедурные, хирургические и т. д.). Применение медицинских масок снижает риск передачи инфекции в двух направлениях – при использовании больным маска предотвращает выброс возбудителей в окружающую среду, а применение маски здоровым при контакте с больным защищает его от крупных частиц аэрозоля, образующихся при чихании и кашле больного. Для обеспечения более надежной защиты с целью предотвращения передачи возбудителя гриппа воздушно-капельным путем могут быть использованы респираторы. В отличие от медицинских масок, за счет плотного прилегания к лицу и специальных фильтров противоаэрозольные респираторы способны обеспечить эффективность фильтрации воздуха от 80 до 99,7 %.

5.4. Применение средств и методов дезинфекции

С целью профилактики заражения гриппом, особенно в период подъема заболеваемости, используют физические средства дезинфекции (механическая очистка, проветривание, воздействие высокой температуры, УФ излучение и др.), химические средства дезинфекции, а также их комбинации.

Физические средства дезинфекции. Воздух в помещениях следует обеззараживать с использованием физических средств дезинфекции с помощью разрешенного для этой цели оборудования и (или) химических средств в

соответствии с технологиями и режимами обработки, изложенными в нормативных и методических документах, руководствах по эксплуатации и инструкциях по применению конкретного дезинфекционного оборудования и дезинфицирующих средств.

Для обеззараживания воздуха применяют:

- УФ-облучатели как открытого, так и комбинированного типов, включая импульсные установки, применяемые в отсутствие людей, закрытые типы облучателей (рециркуляторы), позволяющие проводить обеззараживание воздуха в помещении в присутствии людей;
- аэрозоли дезинфицирующих средств, применяемые с помощью генераторов аэрозолей, в отсутствие людей при проведении заключительной дезинфекции и генеральной уборки;
- бактериальные фильтры, в том числе фильтры, встроенные в систему вентиляции и в специальные установки;
- другие технологии и оборудование, разрешенные к применению на территории Российской Федерации в установленном порядке.

Обеззараживание посуды (столовой, чайной), предметов индивидуального пользования (носовые платки, полотенца, многоразовые средства индивидуальной защиты органов дыхания и др.) можно осуществлять с помощью кипячения.

Химические средства дезинфекции. Для проведения дезинфекционных мероприятий используются химические дезинфекционные средства (ДС), зарегистрированные и разрешенные к применению в Российской Федерации в установленном порядке. Выбор и применение этих средств основывается на требованиях к их эффективности и безопасности. Для использования ДС в медицинских и других организациях выбирают уже готовые к применению средства или рабочие растворы этих средств, относящиеся к 4 классу (малоопасных) или 3 классу (умеренно опасных) соединений в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76. Для текущей дезинфекции (в присутствии пациентов)

используют рабочие растворы ДС, относящиеся к 4 классу опасности при ингаляционном пути поступления в организм человека. Для заключительной и профилактической дезинфекции в отсутствие людей применяют ДС 3–4 классов опасности. При работе с ДС следует соблюдать меры предосторожности, в частности:

- приготовление рабочих растворов ДС следует проводить в хорошо проветриваемых помещениях;
- приготовление рабочих растворов и применение ДС следует осуществлять в соответствии с инструкцией по применению конкретных средств;
- хранить растворы и выдерживать в них обрабатываемые объекты необходимо в плотно закрытых емкостях;
- все емкости с рабочими растворами дезинфектантов должны быть снабжены плотно прилегающими (герметическими закрывающимися) крышками, иметь четкие надписи или этикетки с указанием применяемого ДС, его концентрации, назначения, даты приготовления и предельного срока хранения.

Хранение ДС осуществляют в плотно закрытых упаковках изготовителя в специально отведенном месте, недоступном для детей, отдельно от лекарственных средств и пищевых продуктов, с соблюдением условий, предусмотренных производителем.

Правила дезинфекции в очагах. В очагах гриппа организуют текущую и заключительную дезинфекцию, а также влажную уборку и проветривание помещений. В период эпидемического подъема заболеваемости проводится также профилактическая дезинфекция. При проведении текущей и заключительной дезинфекции обеззараживают воздух, посуду, носовые платки, полотенца, СИЗ многоразового использования, детские игрушки, поверхности в помещениях, предметы обстановки, приборы, оборудование, в т. ч. санитарно-технические устройства (раковины, ванны, унитазы). При профилактической

дезинфекции для обработки поверхностей в помещениях рекомендуется применять дезинфицирующие средства вместе с моющими, что позволяет сочетать в одном процессе обеззараживание и мойку.

Для профилактической и текущей дезинфекции, выполняемой силами населения, в семейных (домашних) очагах предпочтительно использовать физический метод обеззараживания – кипячение посуды, изделий из натуральных тканей (носовые платки, полотенца и др.), проглаживание утюгом или химические ДС, рекомендованные для использования населением. Предметы ухода, инструменты обеззараживают способом погружения в дезинфицирующий раствор после каждого применения. Белье, спецодежду, мягкий уборочный инвентарь подвергают дезинфекции путем замачивания в дезрастворах, после окончания экспозиции их прополаскивают и стирают. Посуду освобождают от остатков пищи и полностью погружают на время дезинфекционной экспозиции в дезинфицирующий раствор, в завершение дезинфекции посуду моют разрешенными для этих целей моющими средствами при помощи специальной щетки или ерша, промывают проточной водой и высушивают.

Важное значение при профилактике гриппа имеет соблюдение гигиены рук, а также использование кожных антисептиков. Мытье рук мылом необходимо при их явном загрязнении, при этом следует соблюдать определенную последовательность. После мытья руки высушивают, промокая их одноразовой салфеткой или полотенцем. Не рекомендуется применять электросушители. Не допускается надевать перчатки на влажные руки. Кожные антисептики применяют при гигиенической обработке рук работников образовательных, медицинских организаций и др. На период эпидемии (пандемии) в организациях должен быть сформирован запас ДС и СИЗ.

5.5. Обучение и информирование населения

Перед началом и в период подъема заболеваемости гриппом особое внимание следует уделять санитарно-просветительной работе с населением,

делая акцент на профилактику заражения вирусом, особенно среди населения, относящегося к категории высокого риска заболевания и его неблагоприятных исходов. Пропаганда здорового образа жизни и санитарно-гигиеническое просвещение являются обязанностью медицинских организаций, участвующих в реализации программы государственных гарантий предоставления гражданам бесплатной медицинской помощи.

Гигиеническое воспитание и обучение населения осуществляется:

- в процессе воспитания и обучения в дошкольных и других образовательных организациях;
- в рамках мероприятий по повышению грамотности населения в вопросах профилактики инфекционных заболеваний, в т. ч. в период подготовки к эпидемическому сезону гриппа;
- при подготовке, переподготовке и повышении квалификации работников посредством включения в программы обучения разделов о гигиенических знаниях;
- при профессиональной гигиенической подготовке и аттестации должностных лиц и других работников организаций, деятельность которых связана с производством, хранением, транспортировкой и реализацией пищевых продуктов и питьевой воды, воспитанием и обучением детей, коммунальным и бытовым обслуживанием населения.

Работа по гигиеническому воспитанию и обучению граждан профилактике гриппа заключается:

- в разъяснении природы данного заболевания, его основных симптомов;
- в формировании представления о возможных путях передачи инфекции и о предупреждении возникновения заболевания (соблюдение правил ЗОЖ, включая полноценный сон, качественное калорийное питание, двигательную активность, закаливание);
- в информировании о преимуществах иммунопрофилактики;
- в обучении методам неспецифической профилактики.

Основной целевой группой информационной кампании являются взрослое население, а также дополнительные целевые группы по сегментам – родители несовершеннолетних детей, родственники лиц с высоким риском осложнений после гриппа, лица с врожденными и приобретенными иммунодефицитами, болезнями системы кровообращения, хроническими заболеваниями органов дыхания; педагоги, врачи, журналисты, руководители, работодатели и др. При планировании компонентов коммуникативной кампании необходимо учитывать специфические потребности и приоритеты каждой из указанных групп населения, т. е. осуществлять сегментирование информации.

Гигиеническое воспитание и обучение осуществляется с использованием различных информационных каналов:

- подготовка и трансляция роликов социальной рекламы по телевидению и радио;
- участие подготовленных специалистов в качестве экспертов в теле- и радиопрограммах;
- подготовка и размещение наружной рекламы (баннеров, уличных плакатов, экранов, рекламы на транспорте);
- размещение информационных материалов в печатных средствах массовой информации;
- организация информирования населения через интернет: специализированные сайты, информационные порталы, социальные сети, участие в форумах ЗОЖ в качестве экспертов, дистанционное обучение, интернет-конкурсы;
- организация пресс-конференций и брифингов для средств массовой информации;
- социальная реклама в помещениях (плакаты, буклеты, экраны);

- организация и проведение массовых (в т. ч. уличных) пропагандистских акций, направленных на популяризацию здорового образа жизни и профилактику болезней;
- проведение тематических лекций по профилактике заболеваний и пропаганде здорового образа жизни;
- разработка и тиражирование информационных материалов для различных групп населения (брошюры, буклеты, листовки);
- информирование населения через педагогов в образовательных организациях;
- коммуникативные кампании на рабочих местах с привлечением работодателей и руководителей, социально-ориентированных некоммерческих организаций;
- информирование через медицинских работников на приеме, при прохождении диспансеризации и профилактических медицинских осмотров, при посещении центров здоровья.

В период подъема заболеваемости гриппом рекомендуется избегать мест массового скопления людей; при необходимости посещения многолюдных мест стараться соблюдать дистанцию более 1 м (не ближе расстояния вытянутой руки); в местах скопления людей и при близком контакте с ними использовать медицинскую маску со своевременной ее заменой. Знать и выполнять правила «респираторного этикета» (здоровым не касаться руками носа, рта и глаз, больным не посещать общественные места без медицинских масок, кашлять и чихать в носовые платки, желательно одноразовые, или при их отсутствии – в сгиб локтя); тщательно мыть руки с мылом после посещения общественных мест и перед приемом пищи. При этом следует соблюдать определенную последовательность.

Для гигиенической обработки рук следует применять кожные антисептики (на спиртовой основе):

- пациентам, а также лицам, посещающих пациентов и осуществляющих уход за ними;
- при отсутствии возможности мытья рук с мылом.

Регулярно проводить влажную уборку в доме и проветривать помещение; ежедневно гулять на свежем воздухе – пешие прогулки позволят повысить устойчивость организма к простудным заболеваниям и избежать скопления людей в транспорте; организовать рациональный режим питания, труда и отдыха [23, 24, 26, 27].

5.6. Особенности организации профилактических мероприятий в учреждениях с высоким риском возникновения вспышек гриппа

Во время подъема заболеваемости в организованных коллективах для предупреждения массового распространения инфекции проводятся мероприятия, имеющие целью ограничение контакта с источниками инфекции, прерывание путей передачи инфекции, повышение сопротивляемости организма к вирусу гриппа.

Профилактика гриппа в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ в детских общеобразовательных организациях складывается из подготовительных мероприятий (до начала сезонной заболеваемости) и мероприятий в период подъема заболеваемости.

Во время подготовки к сезонному подъему заболеваемости в общеобразовательных организациях нужно обратить особое внимание на условия соблюдения теплового режима, режима проветривания и особенно на систему работы вентиляции и кондиционирования. В учреждениях необходимо иметь расчетный запас термометров, бактерицидных ламп, дезинфицирующих средств с соответствующей вирулицидной активностью для обработки помещений и различных поверхностей. В обязательном порядке предусматривать средства индивидуальной защиты органов дыхания для сотрудников, перчаток, моющих и дезинфекционных средств для рук в дозаторах, запас бумажных салфеток; в случае, если в учреждениях

предусмотрены группы продленного дня, то необходимо иметь сушильные шкафы для просушивания одежды детей после прогулок.

Перед началом эпидемического подъема заболеваемости сотрудникам учреждений образовательного профиля делают прививки против гриппа актуальными для данного сезона вакцинами. Сотрудников обучают правилам личной гигиены и профилактики заболеваний у детей, также одним из требований является разработка графиков проветривания и уборки помещений, обеззараживания во время эпидемии гриппа или роста заболеваемости этой инфекцией. В процессе подготовки к сезонному росту заболеваемости проводится обучение педагогического состава мерам по выявлению в процессе занятий детей с симптомами гриппа или другого ОРЗ, проводится обучение клинингового персонала принципам уборки помещений, определяется кратность уборки санузлов с санобработкой кранов и раковин. Если планируется привлечение к уборке сотрудников клининговых компаний, то не рекомендуется допускать к работе в детских образовательных организациях лиц, не привитых против гриппа и кори. Клининговый персонал должен быть обеспечен санитарно-защитной одеждой, моющими и дезинфицирующими средствами, инструкциями по уборке помещений. Необходимо организовать работу «утренних фильтров», проработать схемы изоляции детей с признаками респираторного заболевания, выявленными посредством этих фильтров; обеспечить в санузлах для детей и сотрудников наличие жидкого мыла и дезинфицирующих средств для обработки рук в дозаторах, а также рулонных полотенец и плакатов с правилами мытья рук; предусмотреть наличие в учреждениях наглядных информационных материалов по профилактике гриппа и ОРВИ для родителей, школьников и сотрудников школы.

С родителями и школьниками нужно проводить работу по мерам профилактики гриппа, в которой делать акцент на преимущества вакцинопрофилактики. В учреждении должен быть медицинский изолятор для

временной изоляции детей с признаками гриппа или другого респираторного заболевания, оборудованный санузлом.

В учреждениях социального обслуживания населения каждый вновь поступающий в стационар (или длительно отсутствовавший) осматривается врачом организации и после проведения комплекса гигиенических мероприятий помещается в палаты приемно-карантинного отделения на 7 дней с целью медицинского наблюдения. В медицинских учреждениях ведется активное выявление лиц с симптомами ОРЗ с целью их своевременной изоляции и лечения, организуется наблюдение за контактными лицами.

В период эпидемического сезона гриппа руководителям организаций независимо от их организационно-правовой формы рекомендуется принимать меры по недопущению к работе лиц, больных гриппом и другими ОРЗ, а также меры по обеспечению сотрудников, работающих с населением, медицинскими масками или респираторами, средствами для гигиенической обработки рук. Сотрудников, работающих на открытом воздухе необходимо обеспечивать сезонной рабочей одеждой и помещениями для приема пищи и обогрева в холодное время года. При превышении среди совокупного населения порога заболеваемости гриппом более чем на 20 %, в организациях и учреждениях с высоким риском возникновения вспышек гриппа и других ОРВИ вводятся ограничительные мероприятия [23, 24].

5.7. Активная специфическая профилактика гриппа – вакцинация

Общепризнано, что вакцинация является наиболее эффективным методом защиты людей от заболевания гриппом, способствующим снижению циркуляции вируса гриппа среди населения, что позволяет рекомендовать ее массовое применение для широких слоев населения. В строго контролируемых эпидемиологических исследованиях было показано, что иммунизация современными гриппозными вакцинами является единственным эффективным (и пока безальтернативным) научно обоснованным способом массовой профилактики гриппа. Установлено, что в результате своевременно

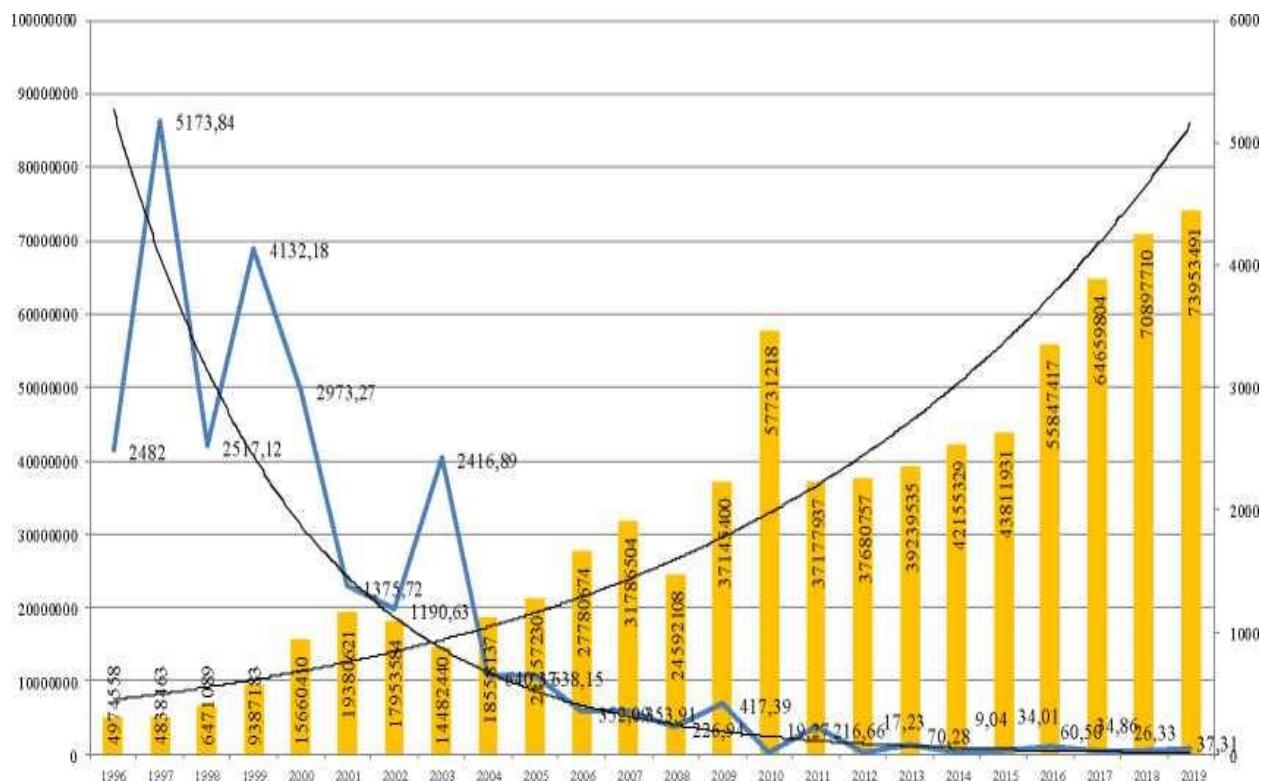
проведенной вакцинации можно предотвратить заболевание у 80–90 % детей и взрослых. В Российской Федерации благодаря организации целенаправленной прививочной работе удалось добиться значительного увеличения охвата вакцинацией против гриппа населения страны, что привело к существенному снижению заболеваемости (рис. 8). Иммунопрофилактика гриппа в России осуществляется в соответствии с нормативными документами, такими как:

- Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, утвержденный приказом Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям» (далее – Календарь профилактических прививок),
- Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций», утвержденные постановлением Главного санитарного врача Российской Федерации от 18.11.2013 № 63.

Вакцинации против гриппа в предэпидемический период в первую очередь подлежат лица, относящиеся к категории высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений при заболевании, к которым относятся:

- лица старше 60 лет, прежде всего проживающие в учреждениях социального обеспечения;
- лица, страдающие эндокринными заболеваниями, нарушениями обмена веществ, болезнями системы кровообращения, хроническими заболеваниями дыхательной системы, печени и почек;
- беременные женщины (исключаются прививки живыми вакцинами);
- лица, часто болеющие ОРВИ;
- дети старше 6 месяцев, а также дети, посещающие дошкольные образовательные организации и (или) находящиеся в организациях с постоянным пребыванием (детские дома, дома ребенка);

- школьники;
- медицинские работники
- работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений;
- воинские контингенты.



Прививки против гриппа (абс. числа), заболеваемость гриппом (на 100 тыс. населения)

Рис. 8. Динамика заболеваемости гриппом (на 100 тыс. населения) и количество привитых против гриппа (абс. числа)

Определение численности контингентов, подлежащих ежегодной иммунизации против гриппа, осуществляют медицинские организации, которые согласуют планы профилактических прививок и заявку на вакцину с территориальными органами, уполномоченными осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор. Охват прививками против гриппа в группах риска, исходя из рекомендаций ВОЗ, должен быть не менее 75 %. В результате подготовки к эпидемическому сезону 2019–2020 гг. против гриппа было привито более 73,9 млн. человек, что

составило 50,5 % от численности населения страны, в том числе было иммунизировано более 18 млн детей [22]. В 10 субъектах Российской Федерации охват прививками превысил 53 % (табл. 2).

Таблица 2.
Субъекты Российской Федерации с наиболее высоким уровнем охвата прививками против гриппа в 2019 году

Субъекты Российской Федерации	Удельный вес привитых, % от среднегодовой численности населения
г. Москва	60,2
Республика Тыва	58,3
Калужская обл.	55,3
г. Санкт-Петербург	55,1
Пензенская обл.	55,0
Республика Бурятия	54,2
Забайкальский край	54,2
Хабаровский край	54,1
Свердловская обл.	54,0
Амурская обл.	53,7
Сахалинская обл.	53,0

Принимаемые государством меры по увеличению охвата вакцинацией против гриппа способствовали устойчивому снижению заболеваемости этой инфекцией (рис. 8). Ежегодно от гриппа в мире вакцинируется около 5 % населения планеты. В Германии ежегодно вакцинируется 44 % населения страны, в США – 48 %, в Италии – 25%, в России в последние годы прививается более 50,0 % населения страны, что соответствует критериям ВОЗ. В последние годы в ряде стран Европы наблюдается тенденция к снижению охвата вакцинацией против гриппа в группах высокого риска. Фактически в половине европейских стран против гриппа прививается менее трети пожилых людей, несмотря на то, что резолюция ВА3 WHA56.19 и соответствующие рекомендации ЕС настоятельно призывают европейские страны увеличить охват вакцинацией людей, относящихся к группе высокого риска заражения, и обеспечить повышение уровня вакцинации пожилых людей до 75 %. Недостаточное использование вакцин против сезонного гриппа приводит

к сокращению числа защищенных от гриппозной инфекции людей во время ежегодных эпидемий.

В 2017–2018 гг. в США было запланировано использование 118 млн доз новой четырехвалентной вакцины, действие которой направлено сразу против четырех штаммов вируса гриппа, а также десятков млн уже проверенной трехвалентной вакцины. На Кубе в 2018 г. было привито 99 % детей младше 18 лет. Для специфической профилактики гриппа в настоящее время используются зарегистрированные на территории Российской Федерации живые, инактивированные, расщепленные и субъединичные гриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства, приготовленные из эпидемически актуальных штаммов вируса гриппа A(H1N1), A(H3N2) и B, рекомендуемых ВОЗ на основании анализа их антигенных и генетических характеристик.

В России от гриппа иммунизируют лиц, не имеющих противопоказаний (аллергических реакций на куриный белок и другие вещества, являющиеся компонентами вакцины, лихорадки или других признаков ОРЗ), с их согласия, а также с согласия родителей или иных законных представителей несовершеннолетних и признанных недееспособными граждан в порядке, установленном законодательством Российской Федерации.

Инактивированные вакцины против гриппа могут вводиться одновременно с другими инактивированными препаратами, применяемыми в рамках Календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям. Планирование и организацию проведения профилактических прививок, полноту охвата и достоверность их учета, а также своевременное представление отчета об их проведении в органы, уполномоченные осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, обеспечивают руководители медицинских организаций на местах. При проведении вакцинации против гриппа прививочными бригадами в организациях для детей и взрослых руководитель учреждения (предприятия) обязан оказывать медицинским работникам

всяческое содействие. При проведении массовой предсезонной вакцинации допускается иммунизация на дому прививочными бригадами в установленном нормативными документами порядке. Первоочередная вакцинация от гриппа рекомендована работающим на предприятиях со сложностью их замены (авиация, бизнес-офисы, сложные компьютеризованные предприятия, пожарные, полицейские, работники служб энергообеспечения, водоснабжения, отопления, военной промышленности, предприятий, производящих продукты питания и др.).

Состав гриппозных вакцин ежегодно меняется с учетом рекомендаций ВОЗ по их составу. Такие рекомендации даются на основании данных Глобальной системы эпидемиологического надзора за гриппом. В ее состав входят Национальные лаборатории по гриппу 50 стран; 52 лаборатории (в 41 государстве-члене ВОЗ), официально признанные ВОЗ в качестве национальных центров по гриппу (НЦГ). Основной ролью НЦГ является проведение эпидемиологического надзора за сезонным гриппом и оказание поддержки в составлении ежегодных рекомендаций ВОЗ по составу вакцины:

- учитываются антигеннное сходство выбранного вакцинного штамма и прогнозируемого эпидемического штамма;
- иммуногенность выбранного штамма;
- пригодность штамма для использования в производстве вакцины.

Строгий процесс отбора кандидатов в вакциные штаммы очень важен, так как эффективность вакцины может быть снижена, если она не будет соответствовать циркулирующим в предстоящем сезоне штаммам вируса гриппа.

В последние десять лет произошли существенные изменения эпидемиологической ситуации по гриппу как за счет появления в человеческой популяции нового вируса гриппа A(H1N1) pdm09 и одновременной циркуляции вируса гриппа В Ямагатской и Викторианской генетических линий, так и за счет спорадических случаев заболеваемости людей, вызванной возбудителями

гриппа птиц. При потенциальной угрозе развития эпидемии гриппа птиц главной причиной эпидемии по-прежнему остается грипп, вызванный вирусами A(H1N1), A(H3N2) и B. В сезон 2020–2021 гг. по прогнозам ВОЗ в мире будут циркулировать штаммы вируса гриппа A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019(H1N1)pdm09; A/HongKong/2671/2019(H3N2) и B/Washington/02/2019 (B/Victoria lineage). Ранее эти штаммы не циркулировали на территории нашей страны, вследствие чего вакцинопрофилактика населения с учетом их предполагаемой активной циркуляции в России крайне необходима.

С каждым годом вакцины против гриппа благодаря усилиям специалистов-вакцинологов становятся эффективнее и безопаснее. Исключение из состава вакцин консервантов позволяет избегать нежелательных явлений при вакцинации, новые формы выпуска препаратов увеличивают удобство и безопасность проведения иммунизации. Использование трехвалентных вакцин, снижение антигенной нагрузки за счет применения эффективных адьювантов и современных технологий очистки вирусных частиц существенно повышает эффективность вакцинации. С 2012 г. ВОЗ рекомендует применение четырехвалентных сезонных гриппозных вакцин. Подобные вакцины уже используются для вакцинации против гриппа в США, Европе, Китае, Канаде, Австралии и некоторых других странах, они включены в Национальные иммунизационные программы 10 стран.

5.8. Виды гриппозных вакцин

Живые гриппозные аттенуированные вакцины (ЖГВ) воспроизводят в организме естественную (вакцинную) инфекцию, стимулируют формирование гуморального и клеточного иммунитета, обеспечивают более широкий спектр иммунного ответа, достаточно экономичны в производстве. ЖГВ содержат в своем составе вирус гриппа, который получают из вирусодержащей аллантоисной жидкости 9-дневных куриных эмбрионов и очищают методом ультрацентрифугирования.

Инактивированные гриппозные вакцины (ИГВ) также формируют гуморальный и клеточный иммунитет, обеспечивающий защиту от заболевания гриппом, имеют меньше противопоказаний, что делает возможным их применение не только у практически здоровых людей, но и у пожилых (старше 65 лет), а также у лиц, страдающих различными хроническими заболеваниями. Выделяют три основных типа *ИГВ* – *цельновирионные, расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные*.

Инактивированные цельновирионные вакцины содержит в своем составе цельные вирусные частицы, прошедшие предварительную инактивацию и очистку. При изготовлении вакцины вирус гриппа выращивается на 9-дневных куриных эмбрионах или в культуре клеток, а затем выделяется, накапливается и инактивируется.

Сплит-вакцины (расщепленные) содержат в своем составе частицы разрушенного вируса – поверхностные и внутренние вирусные белки. Изготавливаются эти вакцины путем расщепления вирусных частиц с помощью органических растворителей или детергентов. Парентеральное (внутримышечное) введение вакцин этого типа обеспечивает у реципиентов выработку в высоких титрах сывороточных вирусспецифических IgG-антител (преимущественно изотипа IgG1), а также IgM- и IgA-антител. Антитела, вырабатываемые после вакцинации цельновирионными и расщепленными ИГВ, в основном типоспецифичны; кросспротективность обеспечивается за счет выработки антител к внутренним белкам вируса (M, NP).

Субъединичные вакцины основаны на использовании очищенных поверхностных вирусных белков. Противогриппозная вакцина содержит в своем составе два поверхностных белка вируса гриппа – НА и НА. Основным недостатком субъединичных вакцин является их менее высокая иммуногенность по сравнению с цельновирионными и сплит-вакцинами. Однако включение в состав этих вакцин адьювантов значительно повышает

иммуногенность препаратов и позволяет максимально снизить дозу вводимого антигена, что существенно снижает их реактогенность.

В соответствии с Календарем профилактических прививок тактика вакцинации против гриппа направлена, прежде всего, на защиту людей, входящих в категорию лиц с высоким риском заболевания и, соответственно, на их защиту от возможных постгриппозных осложнений. К данной категории относятся:

- дети в возрасте старше 6 месяцев,
- учащиеся 1–11 классов;
- обучающиеся в профессиональных образовательных организациях и вузах,
- лица отдельных профессий и должностей (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы);
- беременные женщины;
- пожилые люди (старше 60 лет);
- лица, подлежащие призыву на военную службу;
- страдающие хроническими заболеваниями, в том числе заболеваниями легких, сердечно-сосудистой системы, метаболическими нарушениями и ожирением.

Вакцинироваться против гриппа может любой гражданин страны при отсутствии у него медицинских противопоказаний, указанных в инструкциях о применении препарата. В настоящее время в Российской Федерации гриппозные вакцины представлены как препаратами отечественного, так и зарубежного производства, но приоритетными считаются вакцины отечественного производителя. Показания к применению и схема иммунизации в обязательном порядке указываются в инструкциях, утвержденных для каждой из вакцин.

Прививочная противогриппозная кампания обычно начинается с составления списка и предварительного отбора лиц, подлежащих вакцинации.

Учитываются постоянные и временные медицинские противопоказания, а также прививочный анамнез. Перечень противопоказаний указан в инструкции (наставлении) по применению вакцины. Во всех странах, где применяются гриппозные вакцины, определено только одно постоянное противопоказание: аллергическая реакция на яичный белок (за исключением вакцин с накоплением вируса в перевиваемой культуре клеток). Непосредственно перед прививкой измеряется температура тела, проводится обязательный медицинский осмотр детей, а при предъявлении жалоб – и взрослых. Вакцинация осуществляется в специально оборудованных кабинетах вакцинопрофилактики или на местах выездными прививочными бригадами.

На территории Российской Федерации зарегистрированы в установленном порядке и используются следующие отечественные **противогриппозные инактивированные вакцины:**

- Гриппол плюс (полимер-субъединичная) – не содержит консерванта, защитный поствакцинальный эффект наступает через 8–12 дней и сохраняется до 12 месяцев;
- Гриппол Квадривалент (4-х валентная, субъединичная адьювантная) – не содержит консервантов; содержит в своем составе по 5 мкг НА каждого из актуальных штаммов вируса гриппа подтипов А(H1N1 и H3N2), двух линий вируса гриппа В (В/Ямагата + В/Виктория) и 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидоний, производится в готовой индивидуальной шприц-дозе; защитный поствакцинальный эффект наступает через 8–12 дней и сохраняется до 12 месяцев;
- Совигрипп (субъединичная) выпускается с консервантом или без консерванта, защитный поствакцинальный эффект наступает через 8–12 дней и сохраняется до 12 месяцев;
- Ультрикс (сплит) выпускается без консерванта, антитела появляются через 8–12 дней после вакцинации, иммунитет сохраняется до 12 месяцев;

- Ультрикс Квадри (4-х валентная инактивированная расщепленная) выпускается без консерванта, антитела в защитном титре появляются после вакцинации через 8–12 дней, иммунитет сохраняется до 12 месяцев;
- Ваксигрипп (сплит) не содержит адьювантов и консервантов, выработка иммунитета происходит между 2-й и 3-й неделями после вакцинации и сохраняется от 6 до 12 месяцев;
- Инфлювак (субъединичная) не содержит консервантов, серологическая защита достигается в течение 2–3 недель после вакцинации и сохраняется до 12 месяцев;
- Флюваксин (сплит) содержит консервант, антитела в защитном титре появляются через 10–15 дней после вакцинации и сохраняются не менее 12 месяцев;
- Флю-М (сплит) выпускается с консервантом и без консерванта, вакцина предназначена для иммунизации лиц в возрасте от 18 до 60 лет, защитный поствакцинальный эффект наступает через 8–12 дней и сохраняется до 12 месяцев.

Все перечисленные препараты вводятся внутримышечно в дозе 0,5 мл.

Схема вакцинации против гриппа

Вакцинацию проводят в соответствии с инструкцией к препарату ежегодно, однократно в осенний период, применяя инактивированные, субъединичные, субъединичные адьювантные или сплит-вакцины. При угрозе возникновения пандемии и в ожидании циркуляции новых штаммов вируса гриппа, ранее не входивших в состав вакцины, пациентам с коморбидными состояниями целесообразно вводить две дозы вакцины с интервалом 21–28 дней.

5.9. Активная специфическая профилактика гриппа у беременных

Решение о вакцинации инактивированными гриппозными вакцинами беременных и матерей, кормящих грудью, должно приниматься врачом

индивидуально с учетом риска заражения гриппом и возможных осложнений гриппозной инфекции. Наиболее безопасна вакцинация во втором и третьем триместре. Американский консультативный комитет по вопросам вакцинации (ACIP) рекомендует проводить вакцинацию против гриппа беременных, которые в момент начала сезона гриппа находятся на 14-й (или больше) неделе беременности. Начинают вакцинацию только со второго триместра потому, что в первом триместре существует риск самопроизвольного прерывания беременности, а выкидыши после того, как беременная женщина была вакцинирована, может быть неправильно истолкован, т. е. связан с введением вакцины. К тому же вакцинация традиционно не проводится в течение первого триместра. Однако беременные женщины, которые независимо от беременности попадают в группу риска по гриппу, должны быть иммунизированы против гриппа перед началом эпидемии независимо от срока беременности. Безопасность инактивированной вакцины против гриппа была доказана при вакцинации беременных на разных сроках гестации [21, 24, 25]. При введении беременным пациенткам в течение 7 лет 2 291 дозы инактивированной противогриппозной вакцины существенного увеличения нежелательных поствакцинальных явлений среди родильниц или младенцев не было. Исследования напряженности поствакцинального иммунитета к гриппу у беременных показали, что иммунный ответ на введение им противогриппозных вакцин аналогичен таковому у небеременных женщин. Специфическая иммунопрофилактика женщин во II и III триместрах беременности повышает процент серопротективных новорожденных, что обеспечивает детям первых месяцев жизни эффективную защиту от гриппа. Данное направление в современных условиях является безальтернативным в предотвращении тяжелых случаев гриппа у детей первых месяцев жизни, что делает вакцинацию будущих матерей приоритетной задачей в национальных программах охраны материнства и детства.

5.10. Эпидемиологический надзор, осуществляемый при заболеваемости гриппом

Мероприятия по обеспечению федерального государственного санитарно-эпидемиологического надзора включают в себя:

- мониторинг заболеваемости гриппом и ОРВИ, включая анализ заболеваемости и смертности от гриппа на отдельных территориях, в возрастных и социально-профессиональных группах населения;
- мониторинг циркуляции возбудителей гриппа и ОРВИ, изучение биологических свойств, вызывающих их вирусов;
- слежение за иммунологической структурой населения;
- оценку эффективности проводимых профилактических мероприятий;
- прогнозирование развития эпидемиологической ситуации в регионах и по стране в целом.

Надзор за заболеваемостью гриппом осуществляется на международном и национальном уровнях. О начале эпидемии гриппа судят по превышению регистрируемых показателей расчетного эпидемического порога. Слежение за циркулирующими штаммами вируса с применением современных молекулярно-генетических методов позволяет корректировать состав перспективных противогриппозных вакцин и модифицировать диагностические тест-системы.

Контрольные вопросы и задания

1. Каков основной принцип проведения профилактических мероприятий при гриппе?
2. В чем заключается основной принцип проведения неспецифической профилактики гриппа?
3. Перечислите виды неспецифической профилактики гриппа.

4. В чем заключается и когда проводится экстренная и сезонная неспецифическая профилактика гриппа?
5. В чем заключается метод барьерной защиты, осуществляемый с целью предотвращения передачи возбудителя?
6. Расскажите о средствах и методах дезинфекции при гриппе.
7. Каковы особенности организации профилактических мероприятий в организациях с высоким риском возникновения вспышек гриппа?
8. Что такое активная специфическая профилактика гриппа и в чем она заключается?
9. Какими регламентирующими документами необходимо руководствоваться при проведении активной специфической профилактики гриппа?
10. Назовите основные типы вакцин, используемых для иммунопрофилактики гриппа.
11. Какова эффективность проводимой в России вакцинации против гриппа?
12. Назовите основные принципы профилактики гриппа у беременных и новорожденных.
13. В чем заключаются особенности эпидемиологического надзора за гриппом?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время грипп по-прежнему остается чрезвычайно актуальной медицинской и социальной проблемой современного мира, являясь одним из самых распространенных и весьма опасных инфекционных заболеваний. Практически ежегодно возникают эпидемии сезонного гриппа, поражающие, в зависимости от интенсивности эпидемического процесса, от 10 до 30 %

населения нашей планеты и наносящие ощутимый ущерб экономикам многих стран. За последние несколько столетий на земле возник ряд крупных эпидемий и порядка 10 пандемий гриппа, одна из которых всем известная «испанка», унесшая в начале XX века около 50 млн человеческих жизней, оставила в памяти людей неизгладимый след масштабами заболеваемости и смертности. Начало XXI века (2009–2010 гг.) ознаменовалось еще одной глобальной пандемией, вызванной вирусом A(H1N1) pdm09, ранее не циркулирующим в человеческой популяции. Люди не знают дату прихода новой, очередной гриппозной пандемии, однако вероятность ее возникновения в ближайшие годы вполне предсказуема. Всем известно, что клиническая картина гриппа может носить различный характер, нельзя исключать вероятность тяжелого течения гриппозной инфекции, а также летальных исходов заболевания. Особо серьезные проблемы грипп представляет для людей, входящих в т. н. «группы риска», в частности, для маленьких детей, беременных и лиц с хронической патологией. В связи с этим необходимо обеспечивать эффективную лабораторную диагностику, профилактику и терапию не только гриппозной, но и других опасных ОРВИ.

На сегодняшний день в арсенале борьбы с гриппом представлены два основных вида мероприятий, направленных на противодействие данной инфекции, успешно дополняющие друг друга – это неспецифическая и специфическая профилактика. Однако наиболее перспективным и в обозримом будущем безальтернативным видом профилактики является иммунопрофилактика, т. е. проведение массовой вакцинации населения против гриппа и других ОРВИ с помощью вакцинных препаратов, разработанных на основе современных генно-инженерных технологий. Развитие и совершенствование данного вида профилактики должно в перспективе обеспечить надежную защиту населения от гриппа и ряда других респираторных вирусных инфекций.

В учебном пособии представлена характеристика возбудителя гриппозной инфекции, описаны особенности клинической картины, патогенеза, лабораторной диагностики, определены основные подходы к эпидемиологическому надзору и к организации профилактических мероприятий, в том числе значительное внимание уделено вопросу вакцинопрофилактики.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. Вирус гриппа является членом семейства:
 - а) ортомиксовирусов;
 - б) пикорнавирусов;
 - в) реовирусов;
 - г) парамиксовирусов.
2. Вирусы гриппа, вызывающие заболевания у человека, входят в семейство ортомиксовирусов, состоящее:
 - а) из трех родов;
 - б) из четырех родов;
 - в) из пяти родов;
 - г) из шести родов.
3. Все известные эпидемии гриппа вызывались вирусами:
 - а) A/H1N1;
 - б) A/H2N2;
 - в) A/H3N2;
 - г) A/H3N3.
4. Источниками инфекции при гриппе являются:
 - а) больные люди;
 - б) больные домашние животные (свиньи, лошади и др.);
 - в) реконвалесценты;
 - г) больные птицы (куры, утки, индейки др.).
5. Вирус гриппа передается:
 - а) воздушно-пылевым путем;

- б) воздушно-капельным путем;
- в) контактным путем;
- г) половым путем.

6. Лабораторная диагностика с целью идентификации вируса гриппа проводится в обязательном порядке:

- а) при госпитализации пациента по поводу ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей;
- б) при заболевании лиц с высоким риском неблагоприятного исхода гриппа и ОРВИ;
- в) при регистрации в организованных коллективах взрослых очагов ОРВИ с числом заболевших 5 и более человек в один инкубационный период;
- г) при смерти, связанной с гриппоподобным заболеванием.

7. Основными патогенетическими особенностями гриппозной инфекции является:

- а) внедрение вируса с помощью механизма рецепторного эндоцитоза в клетки эпителия респираторного тракта;
- б) развитие при гриппе процессов вирусемии и токсемии;
- в) иммunoсупрессивный эффект, вызываемый вирусом гриппа;
- г) все перечисленное.

8. В каких клинических формах может протекать гриппозная инфекция?

- а) легкой, бессимптомной;
- б) среднетяжелой, тяжелой;
- в) молниеносной (гипертоксической);
- г) во всех перечисленных формах.

9. Активная специфическая профилактика гриппа заключается:

- а) в приеме дибазола;
- б) в приеме больших доз аскорбиновой кислоты;
- в) в приеме «Антигриппина»;
- г) во введении вакцин.

10. К профилактическим мероприятиям, направленным на восприимчивый организм при гриппе, относятся:

- а) вакцинация;
- б) прием противовирусных препаратов (например, препаратов ИФН, индукторов ИФН, Арбидола и др.);
- в) ведение здорового образа жизни, профилактика и лечение сопутствующих хронических заболеваний;
- г) все вышеперечисленное.

ЭТАЛОННЫЕ ОТВЕТЫ

№ теста	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ответ	а	в	а, б, в	а	а, б, в	а, б, в	Г	Г	Г	Г

ГЛОССАРИЙ

Антиген – вещество (белок, полисахарид, гликолипид, и др.), способное индуцировать специфический иммунный ответ.

Вакцина – иммунобиологическая субстанция, используемая для активной иммунизации путем введения в организм живых, видоизмененных, со сниженной вирулентностью или мертвых инактивированных инфекционных микроорганизмов или их токсинов. Вакцина способна стимулировать иммунную реакцию организма хозяина, который таким образом становится устойчивым к инфекции.

Вакцинация – введение вакцины; относится к инокуляции (от лат. *in oculus*) и используется применительно к процедурам иммунизации против всех инфекционных заболеваний.

Вспышка – эпидемия, ограниченная локализованным ростом инцидентности, например, в селе, городе или закрытом учреждении.

Группы риска – часть населения, условно объединенная по принципу повышенной вероятности возникновения в ней заболеваний, травм и других нарушений здоровья, которые могут быть обусловлены характером профессиональной деятельности людей, социальными условиями их жизни, а также их поведенческими особенностями.

Дезинфекция – уничтожение возбудителей инфекции вне организма больного с помощью химических и физических средств.

Заболеваемость – любое отклонение, субъективное или объективное, от состояния физиологического или психического здоровья.

Иммунизация – защита восприимчивых лиц от инфекционной болезни путем введения в организм живых, видоизмененных, со сниженной вирулентностью или мертвых инактивированных инфекционных организмов или их токсинов.

Инкубационный период – отрезок времени от момента попадания микробного агента в организм до проявления симптомов болезни.

Источник инфекции – зараженный человек (или животное), организм которого является естественной средой обитания патогенных микроорганизмов, откуда они могут тем или иным путем заражать восприимчивого человека или животное.

Патогенез – механизм зарождения и развития болезни и отдельных ее проявлений. Рассматривается на различных уровнях – от молекулярных нарушений до организма в целом.

Механизм передачи инфекции – способ перемещения возбудителя инфекционной или паразитарной болезни из зараженного в восприимчивый организм.

Санитарно-эпидемиологические правила (СП) – это государственные подзаконные нормативные правовые акты с описаниями и требованиями безопасных и безвредных для человека, популяции людей и их потомков факторов среды обитания и их оптимальных и безопасных количественных параметров с целью сохранения здоровья и нормальной жизнедеятельности. Направлены на предотвращение распространения и ликвидацию инфекционных, массовых неинфекционных заболеваний и отравлений.

Эпидемиология (др.-греч. ἐπιδημία – на народ; λόγος – учение) – общемедицинская наука, определяющая закономерности возникновения и распространения заболеваний различной этиологии с целью разработки контроля и профилактических мероприятий. Изучает случаи заболеваемости на определенной территории, в определенное время, среди определенных групп населения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная литература

1. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. / В. В. Зверев, М. П. Костинов и др. – М.: Ремедиум, 2015. – 42 с.
2. Грипп у детей в современных условиях: методические рекомендации для врачей всех специальностей. / В. Н. Тимченко и др. – СПб: Спец. Лит., 2017. – 54 с.
3. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике лечению, специфической и неспецифической профилактике. / Под редакцией ак. А. Г. Чучалина, глав. внешт. инфекциониста СЗФО проф. Т. В. Сологуб. – СПб: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014 – 192 с.
4. Караткина Г. Н. Грипп, ОРВИ: Проблемы профилактики и лечения. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение, 2015. – № 4. С. 25–34.
5. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции: современная рациональная этиотропная и патогенетическая терапия. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным: метод. рекомендации. / В. В. Никифоров и др. – М.: Спецкнига, 2018. – С. 1–20.
6. Грипп: современные диагностические возможности и терапевтические подходы: учебное пособие для студентов медицинских вузов. / Е. В. Эсауленко, А. А. Го, М. В. Понятишина, М. В. Позднякова и др. – СПб.: ГПМУ, 2015. – 48 с
7. Ильичева Т. Н., Нетесов С. В., Гуреев В. Н. Вирусы гриппа. Методическое пособие. – Новосибирск, 2012. – 86 с.
8. Камалова Л. М., Лисовская Т. В. Грипп. Новые штрихи к портрету. // Уральский медицинский журнал, 2010. – № 6. – С. 5–9.
9. Кожевникова Г. М. Грипп. Опасен по-прежнему. // Медицинский вестник, 2010. – № 29. – С. 9–11.
10. Широких К. Е., Мазурок О. И. История эпидемий гриппа. // Журн. Медицинские технологии, 2015. – № 3. – С. 73–77.
11. Литусов Н. В. Вирусы гриппа. Иллюстрированное учебное пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2018. – 22 с.

12. Львов Д. К., Бурцева Е. И. Распространение нового пандемического вируса гриппа А(H1N1) в России. // Вопросы вирусологии, 2010. – № 3. – С. 4–9.
13. Малеев В. В., Соминина А. А., Цыбалова Л. М., Ветров Т. М., Эсауленко Е. В. Птичий грипп: эпидемиология, клиника и лечение. / Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф: (Сборник статей). – СПб.: Росток, 2012. – С. 103–130.
14. Медицинская вирусология: учебное пособие. / Под редакцией И. И. Генералова. / И. И. Генералов, Н. В. Железняк, В. К. Окулич, А. В. Фролова, И. В. Зубарева, А. М. Моисеева, С. А. Сенькович, В. Е. Шилин, А. Г. Денисенко, А. Г. Генералова. – Витебск: ВГМУ, 2017. – 307 с.
15. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной вирусом гриппа А(H1N1), у беременных женщин. / Э. К. Айламазян, Ю. С. Полушкин, А. А. Яковлев, Д. А. Ниаури, М. А. Тарасова, А. М. Савичева, С. А. Сельков, Е. В. Шипицына, К. Н. Храпов. – СПб.: Издательство Н-Л, 2010. – 36 с.
16. Онищенко Г. Г., Ежлова Е. Б. Об итогах пандемии гриппа А(H1N1)/09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009–2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010–2011 гг. // ЖМЭИ, 2010. – № 6. – С. 12–17.
17. Супотницкий М. В. Пандемия «Испанки» 1918–1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и «Птичьего гриппа». [Электронный ресурс] / М. В. Супотницкий. – Режим доступа: <http://supotnitskiy.ru/stat/stat51.htm>
Дополнительная литература и нормативные правовые акты
18. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным гриппом. / ФГБУ НИИ гриппа Минздрава России, ФГБУ НИИДИ ФМБА России. – Казань: Казанский ГМУ, 2013. – С. 1–82.
19. Малышев Н. А. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов). / Н. А. Малышев, Е. В. Эсауленко, А. А. Яковлев, Л. В. Колобухина, О. И. Киселев, Т. В. Сологуб, И. В. Шестакова, А. А. Сухорук. // Современная медицина. Избранные вопросы, 2015. – № 5. – С. 2–56.

20. Методические рекомендации лечению и профилактике гриппа у беременных. / Под редакцией академика РАН, профессора О. И. Киселева. – СПб.: ИПК «НП-Принт», 2014. – 80 с.
21. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». [Электронный ресурс] – Режим доступа:
<http://rosпотребnadzor.ru/documents/details>.
22. Письмо Роспотребнадзора и Минпросвещения России от 07.02.2020 № 02/1814-2020-23/СК-32/03 «О направлении информационных материалов».
23. Постановление Главного государственного санитарного врача России от 18.11.2013 № 63 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2. 3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций».
24. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями).
25. Методические рекомендации МР 3.1.0140-18 «Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных инфекций» (утв. Главным государственным санитарным врачом России 10.12.2018).

Информационный ресурс

26. Роспотребнадзор – <http://www.rosпотребnadzor.ru/>
27. Росздравнадзор – <http://www.roszdravnadzor.ru/>
28. Интернет-портал правовой информации – <http://www.pravo.gov.ru/>
29. Сайт Минздрава России – <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/covid1>
30. Сайт Всемирной организации здравоохранения – <https://www.who.int/ru>

КАИРА Алла Николаевна
ЛАВРОВ Вячеслав Федорович

ГРИПП
Учебное пособие

Подписано в печать 16.11.2020

Формат 60×84¹/₁₆

Печ. л. 6,75

Тираж экз. 30 экз.

Заказ № 202

Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993
Электронный адрес: www.rmapo.ru
E-mail: rmapo@rmapo.ru

Отпечатано в ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993