

**ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ В АСПЕКТЕ
ПРОБЛЕМАТИКИ СОВРЕМЕННЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Курсовая работа

Специальность 1-33 01 05 Медицинская экология

РЕФЕРАТ

Курсовая работа: Острые респираторные вирусные инфекции в аспекте проблематики современных инфекционных заболеваний: 36 страниц, 8 рисунков, 2 таблицы, 28 источников.

Острые респираторные вирусные инфекции, грипп, коронавирусная инфекция, профилактика, вакцинация

Цель работы: на основе анализа литературных данных, сформировать представление об этиологии, эпидемиологии и патогенезе ОРВИ, рассмотреть основные подходы к вакцинопрофилактике при современных вирусных инфекциях.

Методы исследований: анализ литературных данных об острых респираторных вирусных инфекциях в аспекте проблематики современных инфекционных заболеваний.

Полученные результаты и их новизна. В результате проделанной работы была дана общая характеристика ОРВИ (возбудители, этиология, эпидемиология, патогенез инфекций); рассмотрено строение вируса гриппа, патогенез, особенности иммунного ответа при данном заболевании; рассмотрено строение коронавируса, патогенез, особенности иммунного ответа; был проведен анализ основных профилактических мер и подходов к вакцинопрофилактике от гриппа и коронавирусной инфекции.

Область применения. Образование, экология, медицина.

РЭФЕРАТ

Курсавая праца: Вострыя рэспіраторныя вірусныя інфекцыі ў аспекце праблематыкі сучасных інфекцыйных захворванняў: 36 старонак, 8 малюнкаў, 2 табліцы, 28 крыніц.

Вострыя рэспіраторныя вірусныя інфекцыі, грып, коронавірусная інфекцыя, прафілактыка, вакцынацыя

Мэта працы: на аснове аналізу літаратурных дадзеных, сфармаваць уяўленне аб этыялогіі, эпідэміялогіі і патагенезе ВРВІ, разгледзець асноўныя падыходы да вакцынапрафілактыкі пры сучасных вірусных інфекцыях.

Метады даследаванняў: аналіз літаратурных дадзеных аб вострых рэспіраторных вірусных інфекцыях ў аспекце праблематыкі сучасных інфекцыйных захворванняў.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: у выніку праведзенай работы была дадзена агульная характарыстыка ВРВІ (узбуджальнікі, Этыялогія, Эпідэміялогія, Патагенез інфекцый); разгледжана будова віруса грыпу, патагенез, асаблівасці імуннага адказу пры дадзеным захворванні; разгледжана будова коронавіруса, патагенез, асаблівасці імуннага адказу; быў праведзены аналіз асноўных прафілактычных мер і падыходаў да вакцынапрафілактыкі ад грыпу і коронавіруснай інфекцыі.

Вобласць прымянення. Адукацыя, экалогія, медыцына.

ABSTRACT

Course work: Acute respiratory viral infections in the aspect of the problems of modern infectious diseases: 36 pages, 8 figures, 2 tables, 28 sources.

Acute respiratory viral infections, influenza, coronavirus infection, prevention, vaccination

The purpose of the work: based on the analysis of literary data, to form an idea about the etiology, epidemiology and pathogenesis of SARS, to consider the main approaches to vaccination in modern viral infections.

Research methods: analysis of literature data on acute respiratory viral infections in the aspect of the problems of modern infectious diseases.

The results obtained and their novelty: as a result of the work done, a general characteristic of acute respiratory viral infections (pathogens, etiology, epidemiology, pathogenesis of infections) was given; the structure of the influenza virus, pathogenesis, features of the immune response in this disease were considered; the structure of the coronavirus, pathogenesis, features of the immune response were considered; the main preventive measures and approaches to vaccination against influenza and coronavirus infection were analyzed.

Application area. Education, ecology, medicine.

**(ОБРАЩАЕМ ВНИМАНИЕ, ЧТО НЕКОТОРЫЕ ФРАГМЕНТЫ РАБОТЫ
ИЗВЛЕЧЕНЫ ИЗ ДАННОГО ДОКУМЕНТА)**

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
1 Общая характеристика ОРВИ	9
2 Строение вируса гриппа, патогенез, особенности иммунного ответа при данном заболевании	13
3 Строение коронавируса, патогенез, особенности иммунного ответа	23
4 Анализ основных профилактических мер и подходов к вакцинопрофилактике от гриппа и коронавирусной инфекции	24
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	25
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	26

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность	– ADCC
Белки-преобразователи сигналов и активаторов транскрипции	– STAT
Вирус иммунодефицита	– ВИЧ
Всемирная организация здравоохранения	– ВОЗ
Гемагглютинин	– ГК
Главный комплекс гистосовместимости	– MHC
Глюкокортикостероиды	– ГКС
Дендритные клетки	– DC
Интерлейкины	– IL
Иммуноглобулины	– Ig
Интерфероны	– IFN
Натуральные, или естественные, киллеры	– NK
Острое респираторное заболевание	– ОРЗ
Острая респираторная вирусная инфекция	– ОРВИ
Плазмоцитоподобные дендритные клетки	– PDC
Регуляторный фактор интерферона	– IRF
Рецепторы распознавания патогена	– PRR
Рибонуклеиновая кислота	– РНК
Толл-подобные рецепторы	– TLR
T-регуляторы	– Treg
T-хелперы	– Th
Цитотоксические T-клетки	– CTL

ВВЕДЕНИЕ

Когда пациент, пришедший в поликлинику, жалуется на недомогание, першение в горле, насморк, чихание, кашель, повышенную температуру, то ему чаще всего ставят диагноз «острое респираторное заболевание» (ОРЗ) или «острая респираторная вирусная инфекция» (ОРВИ). Несмотря на присутствие термина «вирусная инфекция», указанный диагноз констатирует только наличие определенного симптомокомплекса, свидетельствующего о раздражении или повреждении дыхательных путей больного, но никак не раскрывает этиологию болезни. Установление причины острого поражения дыхательных путей требует проведения комплекса диагностических исследований, в результате которых, чаще всего, выделяют один из респираторных вирусов [17].

Заболеваемость гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) имеет широкое географическое распространение, с включением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения (детей и взрослых) [10].

Ежегодно, по данным ВОЗ, каждый взрослый человек в среднем заболевает ОРВИ от 2 до 4 раз в год, что, безусловно, сопряжено с вероятностью развития осложнений со стороны как бронхолегочной, так и других систем, высоким уровнем временной нетрудоспособности и материальными затратами [8]. Во всем мире ОРВИ занимают лидирующую позицию в структуре детской инфекционной заболеваемости и смертности. Среди ОРВИ именно изучению вопросов эпидемиологии, клинических проявлений, лабораторных особенностей, осложнений и исходов, совершенствованию лечебной тактики при гриппе у детей принадлежит большое количество исследований. Сезонный грипп представляет собой существенное бремя общественного здравоохранения с точки зрения высокого уровня заболеваемости и смертности. При отсутствии широких программ вакцинопрофилактики в сезон заболевают 5–10 % взрослых и 20–30 % детей. Ежегодно в мире регистрируется около 3–5 млн случаев гриппа и около 250–500 тысяч человек погибает. Основными группами риска по заболеванию тяжелым гриппом и развитию его осложнений являются дети, особенно младше 5 лет; беременные; пожилые, лица старше 65 лет; лица с хронической соматической патологией [15].

Из-за высокой распространенности и риска развития серьезных осложнений респираторных вирусных инфекций создают значительную нагрузку на систему здравоохранения во всем мире [8].

Цель работы – на основе анализа литературных данных, сформировать представление об этиологии, эпидемиологии и патогенезе ОРВИ, рассмотреть основные подходы к вакцинопрофилактике при современных вирусных инфекциях.

Задачи:

- дать общую характеристику ОРВИ (возбудители, этиология, эпидемиология, патогенез инфекций);
- рассмотреть строение вируса гриппа, патогенез, особенности иммунного ответа при данном заболевании;
- рассмотреть строение коронавируса, патогенез, особенности иммунного ответа;
- провести анализ основных профилактических мер и подходов к вакцинопрофилактике от гриппа и коронавирусной инфекции.

1 Общая характеристика ОРВИ

XX век вошел в историю эпидемиологии острых респираторных заболеваний (ОРЗ) как период всестороннего изучения природы гриппа и разработки глобальной системы его контроля [14, 20]. Эта система является многоуровневой и включает в себя эколого-вирусологический мониторинг вируса гриппа А (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Alphainfluenzavirus*) в его природном резервуаре – птицах водно-околоводного экологического комплекса; регулярный мониторинг эпидемических штаммов вирусов гриппа А и В (*Articulavirales: Orthomyxoviridae, Betainfluenzavirus*) с целью ежегодной корректировки состава вакцин; эпидемиологический и госпитальный надзор за гриппом; выявление штаммов, резистентных к существующим химиопрепаратам, и выяснение молекулярных механизмов развития резистентности; поиск новых противовирусных препаратов и терапевтических схем [20].

XXI век начался с серьезного пересмотра эпидемического и пандемического потенциала бетакоронавирусов (*Nidovirales: Coronaviridae, Betacoronavirus*), что требует разворачивания столь же глубокоэшелонированной, как для гриппа, системы их контроля, начиная от природного резервуара – летучих мышей (*Chiroptera, Microchiroptera*) – до организации профилактических и противоэпидемических мероприятий [20].

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа инфекционных болезней, вызываемых вирусами, предающимися воздушно-капельным путем и характеризующимися поражением различных отделов верхних дыхательных путей [18].

ОРВИ являются этиологически разнородной группой инфекционных болезней дыхательных путей, но имеют сходные механизмы развития, эпидемиологические и клинические характеристики. На сегодняшний день известно более 200 вирусов, которые поражают респираторный тракт и ЛОР-органы [10].

Успехи вирусологии по открытию и типированию патогенных вирусов привели к пересмотру взглядов на их роль в развитии заболеваний. Оказалось, что риновирусная инфекция часто осложняется пневмонией, поскольку некоторые типы риновирусов являются пневмотропными. Исследования свидетельствуют, что около трети, а в некоторые сезоны – до половины всей респираторной инфекции связано именно с риновирусной инфекцией (рисунок 1) [3].

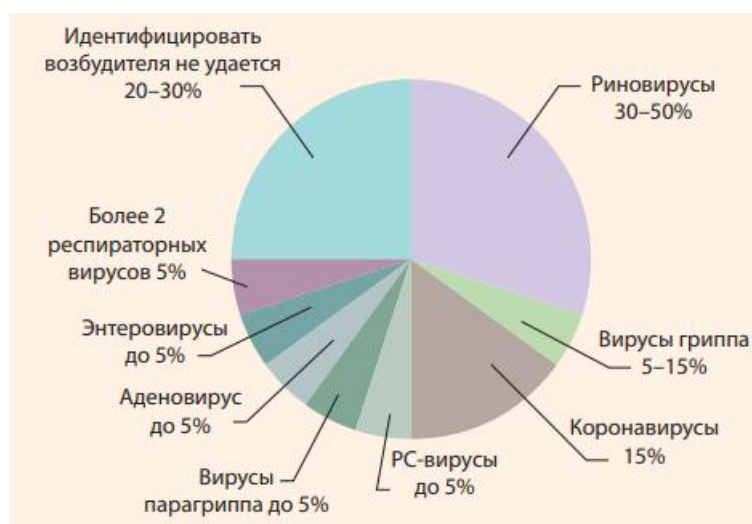


Рисунок 1 – Этиологическая структура циркулирующих респираторных вирусов [3]

Также в патогенезе ОРВИ ведущая роль принадлежит специфической тропности к эпителию различных отделов респираторного тракта определенных вирусов. Большим числом проведенных исследований было показано, что бронхообструктивный синдром типичен для РС-инфекции, парагрипп ассоциируется с лающим кашлем и ларингитом, грипп вызывает фибринозно-некротический ларинготрахеобронхит. При этом стоит отметить, что большинство осложнений вирусных заболеваний обусловлено присоединением бактериальной инфекции. Получены свидетельства о нередкой связи рекуррентных респираторных инфекций в раннем возрасте с развитием бронхиальной астмы (рисунок 2) [3].



Рисунок 2 – Рекуррентные ОРВИ в раннем детстве ассоциируются с развитием астмы [3]

Независимо от возбудителя входными воротами и местом локализации для инфекции являются верхние дыхательные пути, где происходит наиболее интенсивное размножение вирусов в эпителиальных клетках. Возбудители ОРВИ распространяются воздушно-капельным путем – при кашле, чихании,

разговоре и посредством контаминированных предметов обихода. Длительность выживания респираторных вирусов во внешней среде составляет от 7 до 12 дней [2].

Инкубационный период большинства вирусных болезней – от 2-х до 7 дней. Выделение вирусов больным максимально на 3-и сутки после заражения, резко снижается к 5-му дню; неинтенсивное выделение вируса может сохраняться до 2 недель. Вирусные инфекции характеризуются развитием катарального воспаления.

Симптомы ОРВИ являются результатом не столько повреждающего влияния вируса, сколько реакции системы врожденного иммунитета. Пораженные клетки эпителия выделяют цитокины, в т.ч. интерлейкин 8 (IL8), количество которого коррелирует как со степенью привлечения фагоцитов в подслизистый слой и эпителий, так и выраженностью симптомов. Увеличение назальной секреции связано с повышением проницаемости сосудов, количество лейкоцитов в нем может повышаться многократно, меняя его цвет с прозрачного на бело-желтый или зеленоватый, т.е. считать изменение цвета назальной слизи признаком бактериальной инфекции безосновательно.

Установка на то, что при всякой вирусной инфекции активируется бактериальная флора (так называемая «вирусно-бактериальная этиология ОРИ» на основании, например, наличия у больного лейкоцитоза) не подтверждается практикой. Бактериальные осложнения ОРВИ возникают относительно редко [9].

В настоящее время в Республике Беларусь интенсивность эпидемического процесса ОРИ оценивается как – средняя, с тенденцией к снижению. Сезонный подъем заболеваемости острыми респираторными инфекциями отмечается в нашей стране ежегодно в период с октября по апрель. Вместе с тем, сейчас показатели заболеваемости остаются на уровне прошлого года.

В структуре циркулирующих респираторных вирусов доля вирусов гриппа составляет около 15 %. Из числа других респираторных вирусов негриппозной этиологии отмечается циркуляция аденовирусов, РС-вирусов, риновирусов и других. Вирус SARS-CoV-2 обнаруживается в примерно 12 % лабораторных образцов от пациентов с респираторными симптомами. В основном — геноварианты штамма «Омикрон». Таким образом, в настоящее время сохраняется сезонная активность респираторных вирусов, вирусов гриппа, а также определенная активность SARS-CoV-2, что обуславливает риск распространения возбудителей и возникновение случаев заболевания [11].

Наиболее уязвимы для вирусов, вызывающих ОРВИ, лица, которые формируют основные группы риска, представленные в таблице 1 [10].

Таблица 1 – Группы риска при респираторных инфекциях (грипп и ОРВИ) [10]

Группы риска	Особенности
Дети	С 6 мес. до 6 лет, невакцинированные
Лица с атопией	До 30% детей и взрослых
Дети и взрослые с эндокринопатиями, заболеваниями выделительных систем	Чаще с сахарным диабетом, ожирением
Пациенты с первичными иммунодефицитами	Генетически обусловленные поломки
Пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию	ГКС-терапия, цитостатическая терапия, антибиотикотерапия, лучевая терапия
ВИЧ-инфицированные	Высокий риск сочетанных и тяжелых инфекций, вирусной пневмонии
Беременные женщины Роженицы	Особенно в III триместре
Пациенты старшего возраста	≥65 лет, особенно при уходе за детьми
Пациенты на постельном режиме, с выраженной гиподинамией	Независимо от возраста
Лица, злоупотребляющие алкоголем	Независимая группа риска

Примечание. ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ГКС – глюкокортикостероиды

ОРВИ характеризуются высокой контагиозностью, восприимчивостью организма человека к возбудителям, быстрым и массовым распространением, значительным количеством осложнений, прежде всего среди лиц, относящихся к группам риска (хронические заболевания, иммунодефицитные состояния, пожилой возраст и др.). У больных из группы риска в период эпидемии гриппа смертность в 50–100 раз выше, чем в группе здоровых людей [10].

Относительная доброкачественность и кратковременность течения заболевания способствуют самолечению народными и/или безрецептурными средствами, поэтому большинство больных не обращаются за медицинской помощью и продолжают вести прежний образ жизни. Длительность неосложненной ОРВИ составляет 1–1,5 нед., однако промедление и отсутствие адекватного лечения с первых часов/ дней заболевания может привести к развитию тяжелых осложнений, особенно у пациентов с коморбидностью. Бактериальные суперинфекции часто сопутствуют ОРВИ, в

связи с чем вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус и некоторые другие вирусные агенты определяют заболеваемость риносинуситом и пневмонией. Также вирусное поражение дыхательных путей зачастую приводит к обострению хронических заболеваний легких, что нередко является причиной госпитализации этих пациентов [10].

2 Строение вируса гриппа, патогенез, особенности иммунного ответа при данном заболевании

Грипп (от фр. *grippe*) – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусом гриппа; входит в группу острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). На долю гриппа и ОРВИ приходится 95% всех случаев инфекционных заболеваний. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 млн заболевших гриппом и другими ОРВИ.

Вирус гриппа (*Mixovirus influenzae*) принадлежит к семейству ортомиксовирусов, имеет сферическую структуру и размер 80–120 нм [16].

Внутренние антигены являются типоспецифическими, на их основании вирусы классифицируют на типы (серотипы) А, В, С и Д, но заболевание у человека вызывают первые три. Поверхностные гликопротеидные антигены представлены гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N). Вирус гриппа А имеет 18 разновидностей гемагглютинаина (Н1 –Н18) и 11 разновидностей нейраминидазы (N1–N11). Но заболевание у человека вызывают три разновидности гемагглютинаина (Н1, Н2, Н3) и две разновидности нейраминидазы (N1 и N2). Заболевания у людей вызывают следующие серологические подтипы вируса гриппа А: Н1N1, Н2N2 и Н3N2, а остальные подтипы вируса гриппа А (рисунок 3) выделяют у домашних и диких птиц, некоторых видов животных [15].

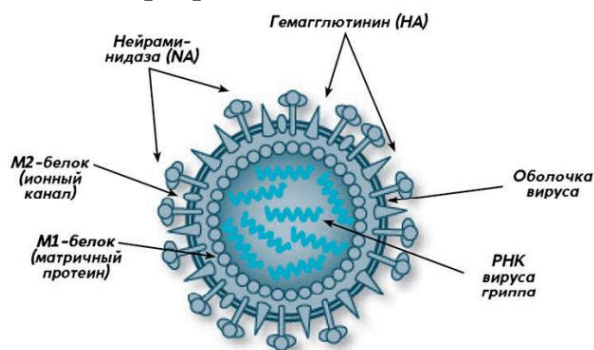


Рисунок 3 – Строение вируса гриппа А [15]

Вирусы гриппа В и С подтипов не имеют и встречаются только у человека [15].

Вирусы гриппа относятся к группе РНК-содержащих ортомиксовирусов с размерами частиц 80–120 нм [16].

Сердцевина вируса содержит одноцепочечную отрицательную цепь РНК, состоящую из 8 фрагментов, которые кодируют 10 вирусных белков. Фрагменты РНК имеют общую белковую оболочку, которая объединяет их, образуя нуклеопротеид.

Снаружи вирус покрыт липидной оболочкой. Гемагглютинин обеспечивает способность вируса присоединяться к клетке. Нейраминидаза отвечает за способность вирусной частицы проникать в клетку-хозяина, а также за способность вирусных частиц выходить из клетки после размножения.

Нуклеопротеид (также называемый S-антиген) постоянен по своей структуре и определяет тип вируса (А, В или С). Поверхностные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза – V-антигены) изменчивы и определяют разные штаммы вируса одного типа.

Вирус гриппа избирательно поражает эпителий респираторного тракта (преимущественно трахеи). Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, он вызывает их дегенеративные изменения, используя содержимое эпителиальных клеток для построения новых вирусных частиц [16].

Массированный выход зрелых вирионов сопровождается гибелью эпителиальных клеток, а некроз эпителия и связанное с этим разрушение естественного защитного барьера приводит к вирусемии. Токсины вируса вместе с продуктами распада эпителиальных клеток оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую, нервную (центральную и вегетативную) и другие системы организма.

Гриппозная инфекция приводит к подавлению иммунитета, а при внедрении вторичной бактериальной флоры через некротизированную поверхность слизистой оболочки дыхательных путей могут возникнуть осложнения [16].

Характерной особенностью вирусов гриппа А является изменчивость поверхностных антигенов. Образование нового варианта вируса (штамма) с измененной структурой одного из антигенов – дрейф (гемагглютинин подвержен большей изменчивости) – происходит каждые 1–3 года и приводит к возникновению эпидемий. Смена одновременно двух поверхностных антигенов – шифт (т. е. смена доминирующего подтипа) – встречается крайне редко и приводит к развитию пандемий. Вирусы гриппа В, подверженные незначительной антигенной изменчивости, происходящей 1

раз в 4–5 лет, также могут вызывать эпидемии. Вирусы гриппа С имеют стабильную антигенную структуру.

Заболеваемость гриппом регистрируется повсеместно и круглогодично, значительно повышается в зимне-весенний период. Вирусы гриппа А обуславливают пандемии, эпидемии; вирусы гриппа В – эпидемии; вирусы гриппа С вызывают лишь спорадические случаи заболевания. В XXI в. одновременно циркулируют и имеют эпидемическое распространение 2 подтипа вируса гриппа А (H3N2), (H1N1) pdv-09 и вирус гриппа В.

Ежегодно активность вирусов гриппа оценивается национальными отделениями ВОЗ по изучению этой инфекции, и определяются время и место циркуляции тех или иных подтипов вируса, степень их активности и особенности течения вызванной ими инфекции, изучаются новые антигенные варианты вируса. На основании полученных результатов ВОЗ дает рекомендации по профилактике, лечению гриппа в предстоящем сезоне [15].

Заболеваемость гриппом регистрируется повсеместно и круглогодично, значительно повышается в зимне-весенний период. Вирусы гриппа А обуславливают пандемии, эпидемии; вирусы гриппа В – эпидемии; вирусы гриппа С вызывают лишь спорадические случаи заболевания.

Эпидемиологические характеристики вирусов гриппа А и В представлены в таблице 2 [15].

Таблица 2 – Эпидемиологические характеристики вирусов гриппа А и В [15]

Характеристики	Грипп А	Грипп В
Эпидемиологически значимые хозяева	Человек, животные, птицы (возможность реассортации вирусов)	Человек
Антигенные варианты	Антигенная неоднородность: 18 вариантов Н и 11 вариантов N (для человека патогенны Н 1, 2, 3 и N 1, 2)	Относительная антигенная однородность: 1 вариант Н и N, но две линии (Victoria и Yamagata)
Появление мутаций	Как дрейф, так и шифт	Медленный дрейф
Распространение	Эпидемии и пандемии	Локальные вспышки или небольшие эпидемии
Циркуляция в эпидсезон	Доминирование одного субтипа (по Н1 N1 или Н3 N2)	Ко-циркуляция вирусов обеих линий

В XXI в. одновременно циркулируют и имеют эпидемическое распространение 2 подтипа вируса гриппа А (H3N2), (H1N1) pdv-09 и вирус гриппа В две линии (Victoria и Yamagata) [15].

Ежегодно активность вирусов гриппа оценивается национальными центрами ВОЗ по изучению этой инфекции, и определяется время и место циркуляции тех или иных подтипов вируса, степень их активности и особенности течения вызванной ими инфекции, изучаются новые антигенные варианты вируса. На основании полученных результатов ВОЗ дает рекомендации по профилактике, лечению гриппа в предстоящем сезоне [15].

В патогенезе гриппа выделяют 5 основных фаз:

- I – репродукция вируса в клетках дыхательных путей;
- II – вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции;
- III – поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе дыхательного тракта;
- IV – возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;
- V – обратное развитие патологического процесса [16].

Входными воротами инфекции при гриппе являются верхние дыхательные пути. В респираторный тракт вирус проникает с каплями аэрозоля. Чем мельче величина капель, тем глубже проникает вирус. В реснитчатых и бокаловидных клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей происходит первичная репродукция вируса. Инфицированные эпителиальные клетки вырабатывают интерферон, который обладает противовирусным действием. В результате этого развивается воспаление, сопровождающееся отеком тканей и десквамацией эпителиальных клеток. Через поврежденный эпителий вирус гриппа проникает в кровоток и вызывает вирусемию (вирусемию). При вирусемии повреждаются эндотелий капилляров, повышается проницаемость сосудов и серозных оболочек, в результате чего развиваются геморрагии, и нарушается микроциркуляция. Повреждение эпителия может приводить к развитию бактериальных осложнений (рисунок 4) [7].



Рисунок 4 – Патогенез гриппа [7]

Обычный путь передачи инфекции – воздушно-капельный. Возможен и бытовой путь передачи – заражение через предметы обихода. На короткий срок вокруг больного образуется зараженная зона с максимальной концентрацией аэрозольных частиц. Частицы размером более 100 мкм (крупнокапельная фаза) быстро оседают. Дальность их рассеивания обычно не превышает 2–3 м.

Длительность инкубационного периода при гриппе колеблется от нескольких часов до 3 дней, чаще – 1–2 дня [16].

После заболевания развивается иммунитет, обусловленный как гуморальными, так и клеточными факторами. Вируснейтрализующие антитела появляются через 7-8 дней после заболевания, их уровень достигает максимального значения через 2-3 недели. Однако этот иммунитет обладает высокой специфичностью. Антитела при гриппе являются не только тип- или подтипоспецифическими, но и штаммоспецифическими. Титр антител сохраняется на высоком уровне в течение месяца, а затем постепенно снижается.

Факторами клеточного звена иммунитета при гриппе являются НК-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты, действующие на инфицированные вирусом клетки [7].

Проникая в более глубокие слои эпителия, вирус встречается со второй линией специфической обороны (интерферон, циркулирующие антитела классов IgM, IgG, IgE, температурная реакция) [4].

Врожденный иммунитет играет решающую роль в эффективном и быстром ограничении вирусных инфекций, а также в иницировании адаптивного иммунитета. Различные рецепторы распознавания патогена (PRR) в клетках врожденной иммунной системы используются для распознавания вируса гриппа А. Существуют три различных PRR для распознавания вируса гриппа А, которые включают индуцируемый ретиноевой кислотой ген I (RIG-I), Toll-подобные рецепторы TLR3, TLR7 и TLR8 и нуклеотидсвязывающий домен олигомеризации (NOD)-подобные рецепторы (NLR) [27].

RIG-I – это цитозольный сенсор, который распознает вирус гриппа посредством обнаружения 5'-трифосфатов на одноцепочечных РНК. В специализированных клетках, таких как плазмацитоидные дендритные клетки (PDC), одноцепочечная вирусная РНК подвергается деградации вирусного капсида в подкисленных эндосомах для обнаружения с помощью TLR7. Выработка провоспалительных цитокинов и интерферонов типа I индуцируется путями RIG I и TLR7. IRF7 (регуляторный фактор интерферона 7) и NF-κB активируются сигналами TLR7, которые

опосредуются белком MyD88 в качестве адаптерного белка. Напротив, сигналы RIG I могут активировать IRF3 и NF-κB через белок IPS I, который расположен в митохондриях. Активированные IRF3 и IRF7 затем транслоцируются в ядро, чтобы индуцировать выработку интерферона I типа. Между тем, NF-κB активирует провоспалительные цитокины, такие как IL-6, TNF-α и IL-1 β. Моноциты и макрофаги человека экспрессируют TLR8, а также продуцируют IL-12. Однако значимость TLR8 при инфекции, вызванной вирусом гриппа, до сих пор не установлена. Недавно несколько исследований выявили значительную роль цитоплазматических комплексов, называемых инфламмасомами, в обнаружении вируса гриппа. Комплекс цитоплазматических инфламмасом, включающий NLR-подмножество (а именно NLRP1, NLRP3 и NLRC4), способен активировать каспазу-1, что приводит к пролиферации нейтрофилов. -Выработка IL-1β и IL-18 (рисунок 5) [21, 27].

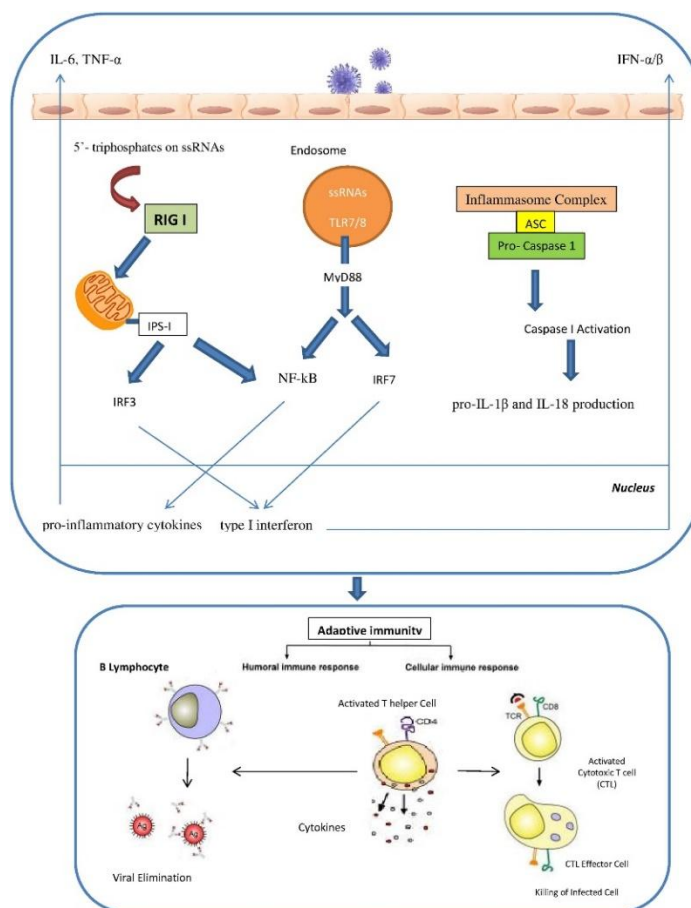


Рисунок 5 – Врожденный и адаптивный иммунитет против вируса гриппа [21]

IFN-α/β, IFN-γ и IFN-λ являются результатами активации всех этих путей, которые приводят к индукции противовирусного ответа и активации нейтрофилов, привлечению макрофагов и созреванию DC. Активация IFN-α/β в качестве IFNs типа I приводит к запуску каскадов противовирусной

сигнализации, которые включают фосфорилирование тирозинкиназы 2 (Тук2) и янус-киназы 1 (Jak1) с последующим фосфорилированием преобразователя сигнала и активаторов транскрипции (STAT) 1 и STAT2. Наконец, стимулируемый IFN комплекс транскрипционных факторов гена фактор-3 (ISGF3) образуется в результате комбинации фосфорилированных STAT1 и 2 с IRF9, что приводит к установлению противовирусного состояния в клетке. IFN- γ является основным IFN II типа, который устанавливает эффективный адаптивный цитотоксический ответ Т-клеток с памятью против инфекции, вызванной вирусом гриппа. IFN- λ , IFN III типа, отвечает за контроль инфекции гриппа А в легких. Одно исследование показало, что после заражения вирусом гриппа А PDC продуцируют более высокие концентрации IFN- λ , чем DC, происходящие из моноцитов, что подразумевает, что PDC являются первичными клетками в выработке IFN- λ [21].

Начальная фаза вирусной инфекции гриппа активирует альвеолярные макрофаги и моноциты, что приводит к провоспалительному цитокиновому ответу, включающему TNF- α и IL-6. Альвеолярные макрофаги оказывают благотворное влияние на ограничение распространения вируса либо путем опосредованного фагоцитами опсонофагоцитоза частиц вируса гриппа и фагоцитоза инфицированных апоптозом клеток, либо путем регуляции адаптивного иммунного ответа [21].

Клетки естественных киллеров (NK) в виде цитотоксических лимфоцитов имеют решающее значение для элиминации вирусной инфекции гриппа посредством двух механизмов. Во-первых, они связываются с белками ГК через сialiлированные рецепторы NKp44 и NKp46. Во-вторых, NK-клетки способны прикрепляться к Fc-части антител, связанных с инфицированными вирусом гриппа клетками, через их рецептор CD16, опосредуя лизис этих клеток [28].

DCs как профессиональные антигенпрезентирующие клетки характеризуются как важнейший посредник между врожденной и адаптивной иммунной системами. Адаптивный иммунный ответ запускается, когда DC представляют вирусные антигены наивным Т-лимфоцитам и Т-лимфоцитам памяти. DC постоянно проверяют легкие на наличие чужеродных материалов или вторгшихся патогенов. Во время заражения вирусом гриппа антигены усваиваются DC посредством двух различных механизмов. Первый механизм заключается в прямом заражении DCs, при котором вирусные белки разлагаются протеасомами в цитозоле на небольшие пептиды, транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ER) и впоследствии загружаются в молекулы основного комплекса гистосовместимости (MHC) класса I. Комплексы MHC класса I/пептид распознаются специфичными к

вирусу CD8⁺ цитотоксическими Т-клетками (CTL). Фагоцитоз вирусных частиц или апоптотических эпителиальных клеток является вторым механизмом приобретения антигена DC. Деградированные вирусные белки связаны с молекулами MHC класса II, и эти комплексы, представленные на поверхности клетки, могут быть распознаны CD4⁺ Т-хелперами, что затем приведет к пролиферации В-клеток и созреванию в плазматические клетки, продуцирующие антитела. DC также способны презентировать эпитопы CD8⁺ Т-клеткам посредством этого пути приобретения антигена, который известен как перекрестная презентация [28].

Гуморальная иммунная система вырабатывает антитела против различных антигенов гриппа. Понимание реакции антител хозяина имеет решающее значение для прогнозирования тяжести заболевания и разработки вакцины. Антитело, специфичное к ГК, является наиболее важным для нейтрализации вируса и предотвращения заболевания путем связывания с тримерной глобулярной головкой ГК, таким образом ингибируя прикрепление вируса к клеткам-хозяевам. Кроме того, ГК-специфические антитела могут связываться с инфицированными клетками, экспрессирующими Fc-рецептор, для облегчения фагоцитоза вирусных частиц. Существуют также антитела, направленные против высококонсервативной стволовой области ГК, обладающие способностью нейтрализовать различные подтипы вирусов гриппа, хотя титры у них низкие. Такие антитела были бы полезны для стимуляции иммунного ответа против всех типов ГК, однако это еще предстоит доказать. Антитела против NA ограничивают распространение вируса, ингибируя ферментативную активность и дополнительно способствуя антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC). M2-специфические антитела вырабатываются в ограниченной степени после естественного заражения, поскольку сам этот белок присутствует в инфицированных клетках в низких концентрациях. Кроме того, NP-специфические антитела также могут вносить свой вклад при заражении вирусом гриппа. Хотя механизм защиты еще предстоит выяснить, эти антитела способны запускать опосредованный комплементом клеточный лизис инфицированных клеток. Однако, как антигенный дрейф, так и смещение поверхностных антигенов могут снижать эффективность связывания антител с HA и NA, что, следовательно, приводит к возобновлению восприимчивости к инфекции. Тем не менее, гетеротипические антитела могут обеспечивать существенный иммунитет в зависимости от степени перекрестной реактивности к инфицирующим вирусным антигенам. Хотя сывороточные антитела к HA являются основной необходимостью для оптимального иммунитета к гриппу, для обеспечения

максимального иммунитета желательно использовать полный набор иммунных методов [21].

Основным источником проникновения многих патогенов, таких как грипп, являются ткани слизистой оболочки. Таким образом, IgA и, в некоторой степени, IgM, могут действовать как основные антитела в тканях слизистой оболочки, нейтрализуя патогенные микроорганизмы слизистой оболочки и впоследствии предотвращая проникновение патогена и репликацию вируса. Нейтрализующие антитела, в первую очередь изотипа IgA, действуют особенно против HA и NA вируса гриппа. Индукция первичного ответа происходит в организованных лимфоидных тканях, в то время как вторичные ответы могут возникать на периферии. Во время первичных реакций антитело IgM изначально доминирует, тогда как антитело IgG доминирует во время вторичных реакций [24, 28].

Было показано, что более высокий уровень IgM может быть связан с более быстрым удалением вируса, и ранний хороший ответ IgM обычно необходим для последующего хорошего ответа IgG антителами. Это указывает на то, что может существовать врожденная связь между ранним специфичным для гриппа А IgM-ответом и последующей выработкой IgG-антител. Как правило, период полураспада антител короткий, но титры Ab могут сохраняться всю жизнь благодаря долгоживущей подгруппе Ab-секретирующих клеток (ASC). В ходе исследования было показано, что трансмембранный активатор, модулятор кальция, цитокины, взаимодействующие с циклофилиновым лигандом (TACI), стимулятор В-лимфоцитов (BLyS) и лиганд, индуцирующий пролиферацию (APRIL), играют решающую роль в выработке оптимального гуморального иммунитета и, что наиболее важно, в обеспечении защиты от вторичной вирусной инфекции. Нацеливание TACI как на врожденные клетки, так и на В-клетки для большей выживаемости при противовирусном ASC может привести к улучшению поддержания титра Ab и защиты [21].

Клеточный иммунитет. CD4+ и CD8+ Т-клетки индуцируются при заражении вирусом гриппа. Активация вирусспецифичных CD4+ хелперных Т-клеток, как Th1, так и Th2-типов, распознает происходящие из вируса МНС-ассоциированные пептиды II класса на антигенпредставляющих клетках с последующей экспрессией костимулирующих молекул. Кроме того, были идентифицированы Т-хелперы 17 (Th17) и регуляторные Т-клетки (Tregs), которые контролируют клеточный иммунный ответ против инфекции, вызванной вирусом гриппа. Клетки Th17 улучшают реакции Т-хелперов за счет выработки IL-6, который предотвращает функцию Tregs. Tregs контролируют как CD8+ Т-клетки, так и ответы Т-хелперов после заражения.

Кроме того, Tregs не оказывают никакого влияния на ответ В-клеток, но способны подавлять ответ Т-хелперов [21].

Кроме того, IL-35, секретируемый Tregs, действует как супрессор воспалительных реакций. Также было показано, что IL-35 активируется при вторичной пневмококковой пневмонии после гриппозной инфекции [22].

Некоторая цитолитическая активность CD4⁺ Т-клеток проявляется в инфицированных клетках. Однако Т-хелперные (Th) клетки являются наиболее значимым фенотипом этих клеток. Th-клетки делятся на две подгруппы, включая клетки Th1 и Th2, на основе их различного профиля экспрессии цитокинов. Th1-клетки продуцируют IFN- γ и IL-2 и участвуют преимущественно в клеточном иммунном ответе, тогда как Th2-клетки индуцируют продукцию IL-4 и IL-13 и, как показано, стимулируют ответы В-клеток [24].

Исследование на генетически модифицированных мышах с нарушением работы гена IFN- γ показало повышенную индукцию цитокинов Th2 и выработку специфичных к гриппу антител IgG1. Однако клеточно-опосредованные иммунные ответы у этих мышей были аналогичны контрольным образцам дикого типа. Примечательно, что *in vitro* повторная стимуляция клонов клеток CD4, которые были выделены от мышей с дефицитом IFN- γ , смогла защитить от смертельного заражения вирусом гриппа посредством цитолитического механизма. Кроме того, клетки CD4 продемонстрировали способность лизировать инфекцию Sendai или LCMV у мышей с дефицитом вируса I класса, что указывает на способность клеток CD4 сами становиться киллерами для компенсации дефицита IFN- γ или клеток CD8 [21].

Способность CD4⁺ Т-клеток вызывать противовирусные В-клеточные реакции является наиболее значительным вкладом этих клеток, который приводит к переключению класса антител, созреванию аффинности и образованию долгоживущих плазматических клеток. Для этой эффекторной активности рассматривается отдельная подгруппа CD4⁺ Т-клеток, получившая название Т-фолликулярных хелперных клеток (Tfh). Поскольку ответы клеток Tfh могут иметь эффективные последствия для иммунологической памяти и вакцинации, это область, представляющая чрезвычайный интерес при экспериментальной инфекции гриппа [23].

При заражении вирусом гриппа вирусные эпитопы, связанные с молекулами МНС класса I, активируют наивные CD8⁺ Т-клетки в дренирующих лимфатических узлах, которые впоследствии дифференцируются в цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs) [24, 28]. Активация этих клеток приводит к миграции в очаг инфекции, где они обнаруживают инфицированные вирусом гриппа клетки и элиминируют их

посредством литической активности и, следовательно, ингибируют выработку потомства вируса. Литической активности способствуют секреция перфорины и гранзимов (например, GrA и GrB). Мембрана инфицированной клетки проницаема перфорином, что способствует проникновению гранзимов в клетки и, наконец, индукции апоптоза. Кроме того, GrA проявляет нецитотоксическую активность, направленную на предотвращение репликации вируса посредством расщепления вирусных белков и белков клетки-хозяина, которые участвуют в синтезе белка. CTL также обладают способностью вызывать апоптоз инфицированных клеток посредством взаимодействия Fas /FasL. Более того, они вырабатывают цитокины, которые усиливают презентацию антигена, индуцируя экспрессию MHC. Постинфекционные вирусспецифические CTL, которые развиваются и сохраняются под действием регуляции вырабатываемого T-клетками IL-17 и DCs, локализуются в системе кровообращения, лимфоидных органах, а также в месте заражения. Эти клетки CTL памяти способны активироваться при вторичном заражении вирусом гриппа. Совместная стимуляция, которую они получали на начальной стадии дифференцировки, влияет на их реактивность и аффинность во время вторичной инфекции. CTL человека, вырабатываемые в результате заражения вирусом гриппа, в первую очередь направлены против белков NP, M1 и PA. Эти белки высококонсервативны, и поэтому CTL-ответ в высокой степени перекрестно реагирует даже между различными подтипами вирусов гриппа А [21].

3 Строение коронавируса, патогенез, особенности иммунного ответа

4 Анализ основных профилактических мер и подходов к вакцинопрофилактике от гриппа и коронавирусной инфекции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ