

переносят заболевание более тяжело, нередко с летальными исходами.

В последние годы выявлены и территориальные различия в течении гриппа, обусловленные экологическими факторами (в 2 раза чаще наблюдается тяжелое течение гриппа с высокой лихорадкой (выше 39°C), выраженной интоксикацией и лейкопенией, в 2,6 раза чаще развиваются более глубокие поражения органов дыхания (бронхит и пневмония).

Следует полагать, что различия в течении гриппа обусловлены экологическими факторами, неблагоприятное воздействие которых обусловлено особенностями неспецифической резистентности детского организма.

Клиническая картина гриппа, вызванного разными серотипами и подтипами вируса, сохраняя основные проявления, имеет всякий раз некоторые различия, заключающиеся в неодинаковой тяжести, частоте гипертермии, сосудистых и нервных расстройств, геморрагических форм. Отмечено также, что чаще грипп протекает тяжело в начале и в разгар эпидемии, особенно при резкой смене антигенных и биологических свойств возбудителя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции / под ред. О.И. Киселева, И.Г. Мариничева, А.А. Сомининой. – СПб. – 2003.
2. Дринецкий В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков // Практическое руководство под редакцией О.И. Киселева. – Санкт-Петербург. – 2003.
3. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатогенеза острых инфекций у детей. – Санкт-Петербург. – 2007. – 254 с.
4. Ершов Ф.И. Грипп и другие ОРВИ // Антивирусные препараты. Справочник. – М., 2006. – С. 226-247.
5. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. – М., 2005. – С.159-175.
6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005. – С. 287-292.

7. Иванова В.В. Острые респираторно-вирусные заболевания // Инфекционные болезни у детей. – М., 2002.

8. Онищенко Г.Г., Киселев О.И., Соминина А.А. Усиление надзора и контроля за гриппом как важнейший элемент подготовки к сезонным эпидемиям и очередной пандемии. – М., – 2004. – С.5-9.

9. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа (грипп птиц) // Приказ Минздравсоцразвития №460 от 07.06.2006 г.

10. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: Современная фармакотерапия. – М., 2006. – 192 с.

11. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / под ред. О.И. Киселева. – СПб. – 2004. – С. 82-95.

12. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки / под редакцией Т.Г. Кожока.-М., 2007.

ПАТОГЕНЕЗ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Т.В. Сологуб, М.Ю. Ледванов,
В.П. Малый, Н.Ю. Стукова,
М.Г. Романцов, М.Н. Бизенкова,
Т.Д. Полякова

*Санкт-Петербургская государственная
медицинская академия им. И.И. Мечникова
Харьковская медицинская академия
последипломного образования
Пензенский государственный университет
Академия Естествознания*

Вирусы являются внутриклеточными инфекционными агентами. Весь репликативный цикл вируса осуществляется с использованием метаболических и генетических ресурсов клеток. Поэтому патогенез вирусных инфекций, в первую очередь, следует рассматривать на молекулярном и клеточном уровнях (В.И. Покровский, О.И. Киселев, 2002). Вместе с тем, инфекционный процесс, вызванный вирусами, развивается в пределах того или иного органа или ткани, так как большинство вирусов обладают достаточно высокой органной или тканевой тропностью.

Поэтому характер развития внутриклеточных процессов при вирусных инфекциях, с одной стороны, определяется, как правило, цитопатическим действием вируса на клетки данной ткани и органа, а с другой стороны, реакцией внутриклеточных и органных систем защиты от вирусной инфекции. Последние нередко носят деструктивный характер и усугубляют течение заболевания и его последствия. Поэтому понимание патогенеза вирусных инфекций представляется исключительно важным для создания рациональных схем лечения, основанных на гармоничном сочетании симптоматического лечения и противовирусной химиотерапии.

В клинической практике важное значение имеют процессы, вызванные вирусной инфекцией, вирусемией – (степень «вирусной нагрузки» прямо коррелирует с явлениями общего токсикоза, тяжестью состояния пациента, лихорадкой; тесным взаимодействием с иммунной системой), реакция которой в значительной степени определяет характер течения инфекционного процесса и его исход; присоединением бактериальной инфекции и развитием осложнений. Смешанные инфекции представляют собой опасный путь развития процесса.

Стадии репликативного цикла вируса гриппа представлены на рис. 1. Такой же репликативный цикл свойствен большинству РНК- и ДНК-содержащих вирусов, кроме тех, которые обладают особыми механизмами хронизации процесса, латенции и способностью к интеграции в клеточный геном (например, ВИЧ, гепатит С, вирус папилломы и т.). Ключевыми стадиями репликативного цикла вируса являются проникновение в клетки, декапсидация, активация процессов транскрипции и трансляции, собственно репликация вирусного генома и созревание зрелых вирусных частиц с выходом нового потомства инфекционного вируса.

Проникновение вируса в клетки – одна из ключевых стадий патогенеза инфекционного процесса. Для большинства вирусов степень цитопатического действия вируса прямо зависит от множественности заражения. В естественных условиях инфицирование клеток вирусами не проис-

ходит обычно с высокой множественностью. Исключение составляют респираторные вирусы, которые передаются воздушно-капельным путем с высокой инфицирующей дозой. ВИЧ и гепатиты, наоборот, эффективно передаются с кровью в самых незначительных трудно определяемых титрах. Такие вирусы имеют особые свойства, определяющие их контагиозность.

Для проникновения вируса в клетку, необходимо: высокое сродство к вирусоспецифическому рецептору; множественность рецепторов; эффективность слияния вируса с клетками при инфицировании; способность к образованию синцития, к образованию гигантских синпластов, состоящих из множества слившихся клеток, в которых вирусный нуклеопротеид без эндоцитоза беспрепятственно переходит от одной зараженной клетки к множеству других через цитоплазму.

Такими свойствами из респираторных вирусов обладает респираторно-синцитиальный вирус, а среди ретровирусов – вирус иммунодефицита человека.

Стадии жизненного цикла вируса гриппа и соответствующие ингибиторы репродукции в известной степени могут быть экстраполированы на многие другие вирусы, за исключением тех, жизненный цикл которых включает интеграцию в клеточный геном. В процессе репликации вирусов обычно происходит селективная блокада трансляции клеточных мРНК и активация экспрессии клеточных генов, кодирующих провоспалительные лимфокины. Многократные раунды репликации вирусного генома приводят к истощению энергетических ресурсов клеток и пула предшественников азотистых оснований. Повышенное содержание провоспалительных лимфокинов приводит к развитию воспалительной реакции и локальному генерированию свободных радикалов, оказывающих, в свою очередь, повреждающее действие на клетки и ткани через перекисное окисление липидов клеточных мембран, инактивацию жизненно важных ферментов. Поэтому одним из важнейших факторов патогенности вирусов является их репликативный потенциал: чем активнее происходит репликация, тем сильнее

Представлены 4 основные фазы репликативного цикла вируса гриппа: 1 – адсорбция и проникновение вируса в клетку хозяина; 2 – транскрипция вирусной РНК и трансляция вирусных белков; 3 – репликация вирусной РНК и 4 – самосборка вирионов и последующий выход их из клетки.

Над оболочкой вируса поднимаются два типа «шипов» (гликопротеины) – гемагглютинин (H) и нейраминидаза (N) – по-

верхностные антигены вируса гриппа. Гемагглютинин – полипептид, назван так благодаря способности гемолизировать эритроциты. Он имеет высокую изменчивость и иммуногенность, обеспечивая прикрепление вируса к клетке. Нейраминидаза – это гликопротеидный комплекс, который определяет ферментативную активность, отвечает за способность вирусной частицы проникать в клетку хозяина и выходить из нее после размножения.

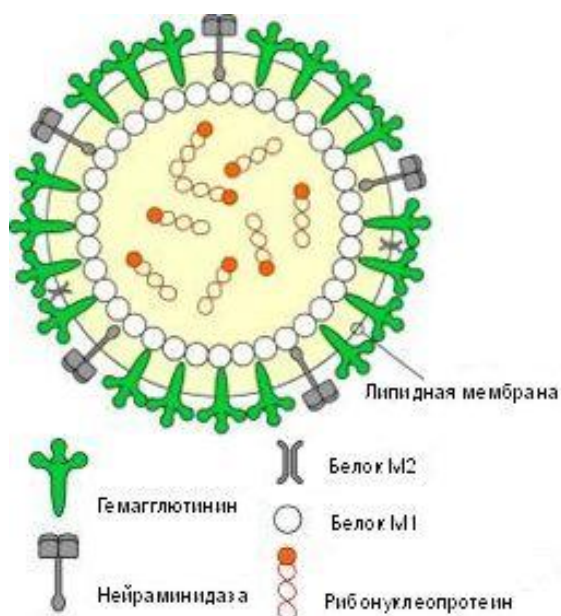


Рис. 2. Схематическое строение вируса гриппа

Гемагглютинин и нейраминидаза являются факторами агрессии вируса гриппа. Интенсивность интоксикации при гриппе определяется свойствами гемагглютинина, а нейраминидаза обладает выраженным иммунодепрессивным действием. Оба поверхностных антигена характеризуются выраженной способностью к изменчивости, в результате чего появляются новые антигенные варианты вируса. Гемагглютинины 1, 2, 3 типов и нейраминидазы 1, 2 типов содержат вирусы, которые поражают человека. Другие антигены характерные для вирусов гриппа животных (свиной, собак, лошадей, многих видов птиц и др.).

Вирусы гриппа А. Эти возбудители более вирулентны и контагиозны, чем вирусы гриппа В и С. Это обусловлено тем, что вирус А содержит 2 типа нейраминидазы (N1, N2) и 4 – гемагглютинина (H0,

H1, H2, H3); вирус В – 1 и 1 соответственно, поэтому он имеет лишь антигенные варианты внутри одного серотипа; вирус С содержит только гемагглютинин и не содержит нейраминидазу, но он имеет рецептор, который разрушает энзим. Вирусу С не свойственная изменчивость.

Одновременно циркулируют и имеют эпидемическое распространение 2 подтипа вируса гриппа А H3N2 и H1N1. На сегодняшний день во всем мире доминирует вариант А/Сидней/05/97, А/Берн/07/95 и А/Пекин/262/95. Характерной чертой современных вирусов гриппа А (H3N2) является изменение ряда их биологических свойств: тяжело размножаются в куриных эмбрионах, не агглютинируют эритроциты кур, взаимодействуют только с эритроцитами человека или морской свинки, имеют низкую иммуногенную активность.

Вирусы гриппа В выделяются только от людей. По вирулентности и эпидемиологической значимости они уступают вирусам гриппа А. По антигенным свойствам гемагглютинин и нейраминидазу вируса В можно разделить на 5 подтипов. Их изменчивость носит более постепенный и медленный характер, что объясняет эпидемиологические особенности вируса гриппа В (эпидемии возникали 1 раз в 3-4 года до 1988 г.). В мире сейчас циркулируют 2 варианта вируса гриппа В: В/Пекин/184/93 (Европа, Америка, Африка, Австралия) и В/Виктория/2/87 (Юго-Восточная Азия). Характерной чертой современных вирусов гриппа А и В является их высокая чувствительность к ингибиторам гемагглютинирующей и инфекционной активности, которые содержатся в сыворотке крови нормальных животных.

Вирусы гриппа С. Вирусы гриппа С, в отличие от вирусов А и В, не вызывают эпидемий, но они могут быть причиной вспышек в организованных детских коллективах. Подъемы заболеваемости гриппом С нередко предшествуют или сопровождают эпидемии гриппа А и В. У детей раннего возраста и более старших возрастных группах он приводит к заболеваниям в легкой и бессимптомной форме.

Для вирусов гриппа С характерна значительно большая стабильность антигенных и биологических свойств. По ряду биологических характеристик эти возбудители отличаются от других представителей семейства ортомиксовирусов. Им присуща низкая репродуктивная активность в разных клеточных системах и наличие других, чем у вирусов гриппа А и В, рецепторов на поверхности эритроцитов. Рецептор-деструктурирующая активность связана не с нейраминидазой, как у вирусов гриппа А и В, а с ферментом нейраминат-0-ацетилестеразой.

Сложность этиологии усиливают факты выделения от людей вирусов, которые не свойственны человеку. Гены вируса гриппа (H5N1), выделенные в 1997 году от человека в Гонконге, оказались подобными генам птичьего вируса, который преодолел межвидовой барьер. Оказалось, что человеческие и птичьи вирусы гриппа были реасортантами (рекомбинан-

тные штаммы), которые получили внутренние гены PB1 и PB2 от перепелиного вируса гриппа А (H9N2) – штаммы А/перепел/Гонконг/61/97.

Вирусы гриппа малоустойчивы во внешней среде, в течение нескольких часов при комнатной температуре разрушаются. Под действием дезинфицирующих растворов (спирта, формалина, сулемы, кислот, щелочей) они быстро погибают. Нагревание до 50-60°C инактивирует вирусы в течение нескольких минут, в замороженном состоянии при температуре -70°C они сохраняются годами, не теряя инфекционных свойств, быстро погибают под воздействием ультрафиолетового излучения. Оптимум размножения вируса происходит при +37°C в слабощелочной среде. Как и другие вирусы, возбудитель гриппа отнюдь не чувствительный к антибиотикам и сульфаниламидам.

Вирус гриппа не растет на обычных питательных средах. Его можно выделить из материала, который получен от больного в первые дни болезни (смывы из носоглотки, мокроты), путем заражения культур или клеток куриных эмбрионов.

Традиционно считалось, что человеческий организм освобождается от возбудителя в ближайшие дни после выздоровления. Однако постепенно накапливались косвенные свидетельства, которые опровергают эту точку зрения. И в 1985 г. были получены прямые доказательства формирования длительной персистенции вируса гриппа. У одного человека удалось многократно выделять вирус гриппа в течение 9-ти месяцев и дольше. Возможность пожизненной персистенции вируса в организме человека продолжает изучаться.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции / под ред. О.И. Киселева, И.Г. Мариничева, А.А. Сомининой. – СПб. – 2003.

2. Дринецкий В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков // Практическое руководство под редакцией О.И. Киселева. – Санкт-Петербург. – 2003.

3. Железникова Г.Ф., Иванова В.В., Монахова Н.Е. Варианты иммунопатоген-

неза острых инфекций у детей. – Санкт-Петербург. – 2007. – 254 с.

4. Ершов Ф.И. Грипп и другие ОРВИ // Антивирусные препараты. Справочник. – М., 2006. – С. 226-247.

5. Ершов Ф.И., Романцов М.Г. Антивирусные средства в педиатрии. – М., 2005. – С.159-175.

6. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М., 2005. – С. 287-292.

7. Иванова В.В. Острые респираторно-вирусные заболевания // Инфекционные болезни у детей. – М., 2002.

8. Онищенко Г.Г., Киселев О.И., Соминина А.А. Усиление надзора и контроля за гриппом как важнейший элемент

подготовки к сезонным эпидемиям и очередной пандемии. – М., – 2004. – С.5-9.

9. Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа (грипп птиц) // Приказ Минздравсоцразвития №460 от 07.06.2006 г.

10. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети: Современная фармакотерапия. – М., 2006. – 192 с.

11. Стандартизированные принципы диагностики, лечения и экстренной профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций у детей / под ред. О.И. Киселева. – СПб. – 2004. – С. 82-95.

12. Лекарственные средства в фармакотерапии патологии клетки / под редакцией Т.Г. Кожока.-М., 2007.