

**ГРИПП:
эпидемиология, диагностика, лечение,
профилактика**

*Под редакцией акад. РАМН проф. О.И. Киселева
д-ра мед. наук Л.М. Цыбаловой
акад. РАМН проф. В.И. Покровского*

Медицинское информационное агентство
Москва
2012

УДК 616.921.5
ББК 55.142 Г85

Г85 Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика /

Под редакцией акад. РАМН проф. О.И. Киселева, д-ра мед. наук Л.М. Цыбаловой, акад. РАМН проф. В.И. Покровского. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012.-496 с.

ISBN 978-5-9986-0096-8

Данное руководство представляет собой попытку системного анализа проблем, связанных с гриппом, — от свойств возбудителя до клинической картины и лечения заболевания.

Дан анализ эпидемий гриппа последних десятилетий в России, а также пандемии, вызванной вирусом А/Калифорния/04/09 (А(Н1N1)pdm09). Рассмотрена роль Всемирной организации здравоохранения в глобальном надзоре за гриппом и контроле над ним.

Особое внимание уделяется новым подходам в понимании механизмов взаимодействия возбудителя гриппа с организмом человека и его иммунной системой, которые объясняют многие парадоксы гриппозной инфекции. В первую очередь это относится к проблеме высокой чувствительности к гриппу лиц молодого возраста и необычному возрастному распределению тяжелых случаев заболевания во время пандемии.

Авторы следуют традициям клинической и эпидемиологической школ НИИ гриппа, у истоков которых стояли такие выдающиеся отечественные исследователи, как академик А.А. Смородинцев, профессора Д.М. Злыдников, П.Д. Старшов, Г.И. Карпухин, В.И. Ильенко, В.Г. Платонов.

Для практических врачей разных специальностей, а также для научных сотрудников, студентов медицинских и биологических вузов.

**УДК 616.921.5
ББК 55.142**

ISBN 978-5-9986-0096-8

© Коллектив
авторов, 2012
© Оформление. ООО «Издательство
Медицинское информационное
агентство», 2012

Все права защищены. Никакая часть
данной книги не может быть воспроизведена
в какой-либо форме без письменного
разрешения владельцев авторских прав.

Авторский коллектив

Афанасьева Ольга Ивановна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей

Бузицкая Жанна Валерьевна — канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии

Васин Андрей Владимирович — канд. биол. наук, руководитель лаборатории структурной и функциональной протеомики

Грудинин Михаил Павлович — канд. биол. наук, руководитель лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии

Даниленко Дарья Михайловна — научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа

Деева Элла Германовна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа

Дондурей Елена Александровна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей

Дринецкий Владимир Павлович — проф., д-р мед. наук, руководитель отделения респираторных вирусных инфекций у детей

Егоров Владимир Валерьевич — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурной и функциональной протеомики

Еропкин Михаил Юрьевич — д-р биол. наук, руководитель лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа

Ерофеева Мариана Константиновна — д-р мед. наук, руководитель лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций

Жилинская Ирина Николаевна — д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии

Зарубаев Владимир Викторович — канд. биол. наук, руководитель лаборатории молекулярных основ химиотерапии вирусных инфекций

Иванова Инна Андреевна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов

Карпова Людмила Серафимовна — д-р мед. наук, руководитель лаборатории эпидемиологии гриппа и ОРЗ

Клотченко Сергей Анатольевич — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории структурной и функциональной протеомики

Комиссаров Андрей Борисович — научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и генной инженерии

Коновалова Надежда Игоревна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа

Кривицкая Вера Зорьевна — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов

Лобова Тамара Геннадиевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа

Максакова Величка Лазорова — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций

Никоноров Игорь Юрьевич — старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций

Осидак Людмила Викторовна — проф., д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей

Писарева Мария Михайловна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии

Плотникова Марина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории структурной и функциональной протеомики

Позднякова Марина Георгиевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций

Романцов Михаил Григорьевич — д-р мед. наук, проф. кафедры инфекционных болезней СПбГМА

Сироткин Алексей Константинович — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории структурной и функциональной протеомики

Сморodinцева Елизавета Александровна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии диагностических препаратов

Сологуб Тамара Васильевна — проф., д-р мед. наук, руководитель клинического отдела

Соминина Анна Адольфовна — проф., д-р биол. наук, руководитель лаборатории биотехнологии диагностических препаратов

Степанова Людмила Алексеевна — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гриппозных вакцин

Столяров Кирилл Александрович — программист лаборатории эпидемиологии гриппа и ОРЗ

Стукова Марина Анатольевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии

Цинзерлинг Всеволод Александрович — проф. медицинского факультета СПбГУ, д-р мед. наук, заведующий лабораторией патоморфологии и цитологии СПбМАПО

Эсауленко Елена Владимировна — проф., д-р мед. наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии СПбГПМА, заместитель руководителя отделения экспериментально-клинических исследований ФГБУ «НИИ гриппа» Минздравсоцразвития

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	9
Глава 1. Современные представления о возбудителях гриппа.....	12
1.1. Вирусы гриппа: история открытия, классификация, структура (И.Н.Жилинская).....	12
1.2. Морфология и морфогенез вирусов гриппа (А.К. Сироткин)	26
1.3. Резервуар вирусов гриппа в природе. Грипп «птичий», грипп «свиной» (М.Ю. Еропкин, Н.И. Коновалова, Д.М.Даниленко)	40
1.4. Антигенная изменчивость вирусов гриппа — причина ежегодных эпидемий (М.Ю. Еропкин, Н.И. Коновалова, Т.Г. Лобова).....	48
1.5. Молекулярные детерминанты патогенности вирусов гриппа (О.И. Киселев, МЛ. Грудинин, М.М. Писарева, А.Б. Комиссаров).....	61
Литература.....	76
Глава 2. Иммунный ответ на гриппозную инфекцию	82
2.1. Иммунная система слизистых респираторного тракта (Л.А. Степанова)	83
2.2. Распознавание вируса гриппа и активация врожденного иммунитета (Л.А. Степанова).....	87
2.3. Адаптивный иммунитет при гриппе (Л.А. Степанова).....	92
2.3.1. Гуморальный иммунитет	92
2.3.2. Клеточный иммунный ответ.....	98
2.4. Продолжительность иммунитета при гриппозной инфекции (Л.А. Степанова)	101
Литература.....	108
Глава 3. Последние достижения лабораторной диагностики гриппа.....	111
3.1. Генодиагностика гриппа (М.П. Грудинин, А.Б. Комиссаров, М.М. Писарева, Ж.В. Бузицкая, М.А. Стукова)	111
3.1.1. ПЦР-анализ.....	112
3.1.2. Методы секвенирования вирусного генома	120
3.2. Иммунодиагностика. Современные препараты и методы (А.А. Соминина, В.З. Кривицкая, И.А. Иванова).....	129
3.2.1. Иммунодиагностические методы.....	131
3.2.2. Тесты быстрой диагностики: особенности дизайна и результативность	135
3.2.3. Метод иммуно-ПЦР и его применение при детекции антигенов вирусов гриппа	149
3.3. Биочипы. Особенности конструирования и достоинства теста (А.В. Васин, В.В. Егоров, С.А. Клотченко, М.А. Плотникова).....	153
3.3.1. Структура биочипа	154
3.3.2. Основные стадии анализа с применением биочипов	157
3.3.3. Дизайн и печать биочипа	157
3.3.4. Получение флуоресцентно меченых молекул нуклеиновых кислот исследуемого образца и их инкубация с биочипом	160
3.3.5. Сканирование и статистическая обработка результатов	164
3.3.6. Примеры использования олигонуклеотидных биочипов для диагностики гриппа.....	166
Литература.....	168

Глава 4. Грипп — глобальная инфекция	171
4.1. Особенности современных эпидемий гриппа в России (Л. С. Карпова)	171
4.2. Пандемии гриппа. Пандемия гриппа А(Н1N1) 2009 г. в мире и России (Л.М. Цыбалова, Л. С. Карпова)	188
4.3. Система эпидемиологического и лабораторного надзора за гриппом в мире и России. Взаимодействие с Всемирной организацией здравоохранения в период пандемии (А.А. Соминина, Л.С. Карпова)	206
4.4. Эпидемии гриппа и соматические заболевания. «Дополнительная» смертность (Е.А. Смородинцева, К.А. Столяров)	221
Литература.....	236
Глава 5. Клиническая картина современного гриппа.....	240
5.1. Клинические проявления гриппозной инфекции у взрослых (Т.В. Сологуб, Е.В. Эсауленко)	240
5.1.1. Формы тяжести заболевания и их характеристика	245
5.1.2. Осложнения гриппа	249
5.1.3. Неотложные состояния при гриппе	257
5.1.4. Особенности течения гриппа у лиц пожилого возраста и беременных	260
5.2. Особенности клинической картины «птичьего» и «свиного» гриппа у людей (Е.В. Эсауленко).....	261
5.3. Грипп у детей (Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, Е.А. Дондурей, О.И. Афанасьева)	267
Литература.....	281
Глава 6. Патоморфология гриппозной инфекции.....	283
6.1. Патологические изменения органов дыхания при гриппе (В.А. Цинзерлинг).....	286
6.2. Внелегочные поражения при гриппе (В.А. Цинзерлинг)	290
6.3. Внутриутробный грипп (В.А. Цинзерлинг)	304
6.4. Экспериментальные модели (В.А. Цинзерлинг)	308
Литература.....	313
Глава 7. Противовирусные препараты.....	315
7.1. Современные противовирусные химиопрепараты и принципы химиотерапии при гриппе (Э.Г. Деева, О.И. Киселев)	315
7.1.1. Блокаторы ионного канала. Адамантаны	323
7.1.2. Ингибиторы нейраминидазы. Реленза/Тамифлю	327
7.1.3. Противовирусные препараты с широким спектром действия	335
7.1.4. Интерфероны и индукторы интерферонов.....	338
7.1.5. Триазавирин. Новые критерии и новые возможности	345
7.1.6. Государственный резерв противовирусных препаратов при подготовке к пандемии	348
7.1.7. Ключевые лекарственные мишени среди клеточных белков.....	350
7.2. Проблемы устойчивости вирусов гриппа к химиопрепаратам (В.В. Зарубаев).....	355
7.2.1. Устойчивость к ремантадину	356

7.2.2. Ремантадин-устойчивость у штаммов, выделенных от птиц и других животных.....	366
7.2.3. Мутации в гене нейраминидазы вирусов гриппа и развитие резистентности к химиопрепаратам	368
7.2.4. Устойчивость к другим химиопрепаратам.....	379
Литература.....	382
Глава 8. Лечение гриппа.....	386
8.1. Клиническая характеристика противовирусных препаратов (Т.В. Сологуб, М.Г. Романцов).....	386
8.1.1. Химиопрепараты.....	387
8.1.2. Интерфероны и их индукторы.....	395
8.1.3. Иммуномодуляторы бактериального происхождения	402
8.2. Лечение больных гриппом легкой и среднетяжелой формами (Т.В. Сологуб).....	403
8.3. Лечение больных тяжелыми формами гриппа (Т.В. Сологуб)	408
8.3.1. Показания для госпитализации и принципы организации стационарного лечения больных	408
8.3.2. Лечение больных с крайне тяжелой (гипертоксичной) формой гриппа.....	411
8.3.3. Лечение осложненных форм гриппа.....	416
8.4. Грипп у беременных: особенности клинического течения и варианты терапии (Т.В. Сологуб).....	421
8.5. Особенности терапии гриппа у детей (Л.В. Осидак, В.П. Дриневский, Е.А. Дондурей, О.И. Афанасьева).....	426
Литература.....	442
Глава 9. Профилактика.....	443
9.1. Специфическая профилактика. Современные отечественные и зарубежные противовирусные вакцины (М.К. Ерофеева, И.Ю. Никоноров)	443
9.2. Вакцины нового поколения (Л.М. Цыбалова, М.А. Стукова).....	466
9.3. Индукторы интерферона — средство экстренной профилактики гриппа (В.Л. Максакова, М.Г. Позднякова, М.К. Ерофеева).....	481
Литература.....	488