

## ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АКТИВНО ПРИОБРЕТЕННОЙ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ГРИППА

КУЗНЕЦОВ О. К., СТЕПАНОВА Л. А., ГОЛОВАЧЁВА Е. Г., ГАШИНСКАЯ О. В.

Научно-исследовательский институт гриппа СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург

**Кузнецов О. К., Степанова Л. А., Головачёва Е. Г., Гашинская О. В.** Длительность активно приобретенной иммунной защиты от гриппа // Мед. академ. журн. 2010. Т. 10. № 1. С. 11–23. Научно-исследовательский институт гриппа СЗО РАМН, Санкт-Петербург, 197376.

В обзоре представлен анализ данных о длительности специфической защиты от гриппа после перенесенного заболевания или вакцинации. Обобщены эпидемиологические наблюдения о продолжительности защиты от гриппа, охарактеризована роль различных антигенов вириона в формировании приобретенной кратковременной и длительной устойчивости к гриппу, рассмотрена защитная роль противогриппозного иммунитета при неосложненной и осложненной инфекции. Население Земли по противогриппозному иммунитету и восприимчивости к гриппу можно условно разделить на три большие лабильные группы, со временем изменяющиеся и взаимно пополняющиеся. Из них одна, состоящая из лиц, иммунных к гомологичному инфекционному вирусу, обычно очень хорошо, но кратковременно (около 1 года) защищена от гриппа; другая – не иммунная к инфекционному вирусу, наоборот, высоко восприимчива к инфекции. Третья, основная группа, включающая около половины населения Земли, в различной степени иммунна к родственным вариантам эпидемического вируса и имеет длительную частичную защиту от ежегодно повторяющегося сезонного гриппа. Рассмотрены механизмы, определяющие кратковременную (высокоэффективную) и длительную (частичную) специфическую устойчивость к гриппу. С учетом анализируемых данных рассмотрены вопросы появления и тяжести пандемии «свиного» гриппа А/2009 (H1N1).

**Ключевые слова:** грипп, антигены вириона, иммунитет при гриппе, перекрестная защита, длительность специфической защиты, неосложненный и осложненный грипп, пандемия.

**Kuznetsov O. K., Stepanova L. A., Golovacheva E. G., Gashinskaya O. V.** Duration of actively obtained immune response from influenza // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 1. P. 11–23. Research institute of influenza of the Northwestern branch RAMS, St. Petersburg, 197376.

In review the estimation is given of role of different influenza virus antigens in formation of restricted and broad spectrum of protection against influenza and the significance of different factors of immunity in complicated and uncomplicated influenza infection. Also it's examined the questions applied to appearance of expected pandemic of new influenza virus A/2009 (H1N1) and prognosis of severity of clinical course. The population of Earth is symbolically divided by anti-influenza immunity and susceptibility to annual influenza into three labile groups, which change and reciprocally increase with the lapse of time. Two groups are immune to homologous virus with short-time good protection from influenza and non immune to infected virus with high susceptibility to infection and third, the most numerous, is immune to related variants of epidemic virus with prolonged partial protection from seasonal influenza. The factors are discussed determining partial and prolonged actively obtained protection of adult population of Earth from seasonal influenza.

**Key words:** influenza, virion antigens, immunity in influenza, cross protection, duration of specific protection, complicated and uncomplicated influenza, pandemic.

Для корреспонденции: Кузнецов Олег Константинович, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ гриппа СЗО РАМН; e-mail: kuznetsov@influenza.spb.ru

### ВВЕДЕНИЕ

Грипп относится к неуправляемым инфекциям, так как не удается нейтрализовать источник инфекции и контролировать воздушно-капельный путь передачи вируса. Единственным эффективным способом ограничения распространения заболевания среди населения служит вакцинопрофилактика, направленная на третье звено эпидемического процесса – снижение восприимчивости к возбудителю. Если имеет место совпадение поверхностных антигенов вакцинного штамма и актуального инфекционного

вируса, то при своевременной вакцинации можно предотвратить заболевания гриппом у 80–90% детей и взрослых [1–3]. Тем не менее, несмотря на ежегодные массовые прививки, грипп в период сезонных эпидемий поражает от 4 до 15% населения планеты. Основная причина неудач борьбы с этой инфекцией связана с изменчивостью активно циркулирующих эпидемических вирусов, происходящей в результате антигенного дрейфа в условиях постоянного воздействия коллективного иммунопрессинга.

Именно из-за постоянной дрейфовой изменчивости циркулирующего возбудителя распространено



ошибочное мнение о кратковременности иммунитета к гриппу после перенесенного заболевания или вакцинации. На самом деле речь идет о кратковременной штаммоспецифической высокоэффективной защите от гриппа, зависящей от антигенных свойств циркулирующего возбудителя. Уже накоплено достаточно фактов, свидетельствующих о длительном сохранении частичной устойчивости к гриппу, в том числе связанной с перекрестным иммунитетом [6, 10, 18, 23, 39, 42].

В настоящем сообщении обсуждены данные литературы о связи этой устойчивости с активным естественным (после заболевания) или активным искусственным (после вакцинации) приобретенным иммунитетом. Дана оценка роли различных антигенов вируса в формировании узкого и широкого спектров длительной защиты от гриппа, значения различных защитных факторов иммунитета при гриппозной неосложненной и осложненной инфекции у человека. С учетом анализируемых данных рассмотрены также вопросы, касающиеся появления и прогноза тяжести течения пандемии «свиного» гриппа А/2009 (H1N1).

## 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЗАЩИТЫ ОТ ГРИППА

Специфическая устойчивость к гомологичному вирусу гриппа формируется с конца первой недели после начала заболевания или после прививки. Максимально выраженная защита в обоих случаях наблюдается через 3–4 нед. Защита от гомологичного по антигенной разновидности вируса гриппа может продолжаться в течение года [1–3]. Представление о непродолжительности иммунитета при гриппе относится к непродолжительной циркуляции защитных штаммоспецифических сывороточных антител (титры 1:40 и выше). Считают, что длительность и широта спектра защиты от гриппа более выражена у людей после перенесенного заболевания, менее выражена после мукозальных прививок живыми гриппозными вакцинами (ЖГВ) или инактивированными гриппозными вакцинами (ИГВ цельновирионными) [5, 15, 36]. Что касается лиц, привитых инъекционными ИГВ, особенно, субъединичного типа, то у них формируется хорошая защита к гомологичному вирусу, но не формируется какой-либо выраженной субтипической и гетеросубтипической устойчивости к гриппу [18, 19, 21, 24, 40].

Важные наблюдения о продолжительной специфической защите от гриппа сделаны Иванниковым Ю.Г. и др. [6] при анализе глобальной эпидемии H1N1 1977 г. Вирус поражал в основном молодых людей в возрасте до 20 лет, родившихся после 1957 г. – года прекращения циркуляции вируса H1N1. Антигенные и молекулярно-биологические свойства этого

слабовирулентного вируса полностью соответствовали изолятам 1947–1950 г. На основании статистического анализа многочисленных иммунологических исследований, проведенных во всем мире, авторы пришли к выводу о том, что штаммоспецифический иммунитет к гриппу сохраняется пожизненно и в течение десятков лет способен частично защитить от заболевания, вызванного близкородственным вирусом гриппа. Авторы в своем обзоре также проанализировали вспышку зоонозного «свиного» гриппа H0N1 (H1N1 по современной классификации), которая произошла в 1976 г. в США (Форт-Дикс) среди новобранцев. По мнению авторов, «свиной» грипп среди гражданского населения не распространился прежде всего потому, что оно имело значительную прослойку невосприимчивых к этому вирусу людей, начиная примерно с 40-летнего возраста. В этом дискуссионном обзоре приводятся также данные других авторов (Т. Френсис, Ф. Давенпорт, А. Кендал и др.), начиная с 1953 г., о фактах длительного сохранения в крови пожилых людей антител к гемагглютнину (HA) и нейраминидазе (NA) вирусов гриппа подтипов H1, H2 и H3. С современных позиций эти факты трактуются как активация пролиферации клонов В-клеток памяти близкородственным вариантом вируса гриппа, что соответствует сформулированной 55 лет назад гипотезе так называемого «первородного антигенного греха» [3, 17].

Накоплены новые эпидемиологические данные, свидетельствующие о формировании у взрослого населения длительной специфической защиты от гриппа. В последние годы взрослые болеют гриппом в 3–15 раз реже детей [13]. Это обусловлено массовым, почти ежегодным, проэпидемичиванием населения разными подтипами вируса гриппа. С конца 70-х гг. прошлого века появилась необычная особенность этиологии современного гриппа, которая до сих пор не получила объяснения. Эта особенность обусловлена социркуляцией двух подтипов (H1, H3) вируса гриппа типа А и вируса гриппа типа В. До этого времени эпидемические подтипы вируса последовательно сменяли друг друга, что соответствовало общепризнанному мнению об этиологии эпидемий гриппа [1, 2]. Причиной первоначального закрепления вирусов типа А в человеческой популяции является пандемия 1968 г. H3N2 и глобальная эпидемия 1977 г. H1N1.

## 2. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ АНТИГЕНОВ ВИРУСА ГРИППА В ФОРМИРОВАНИИ ПРИОБРЕТЕННОЙ КРАТКОВРЕМЕННОЙ И ДЛИТЕЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ИНФЕКЦИИ

*2.1. Антигены вируса.* Они являются структурными белками вириона. Подробные сведения о них изложены в обзорных статьях и книгах [1–3, 8]. К оболочечным (поверхностным) белкам относятся



гликопротеины (НА, NA) и матриксный М2-белок. Последний, пронизывая липидную мембрану, выходит в минорном количестве из внутренней части вириона на его поверхность. Внутренние антигенные компоненты вириона представлены в основном М1-белком и NP-белком (нуклеопротеином). В незначительном количестве – белками полимеразного комплекса и в виде нескольких десятков молекул – NS2-белком (NEP).

Поверхностные НА-, NA- и М2-белки составляют около 20% сухой массы вириона. Из них большинство структурных элементов (шипов) поверхности вириона представлено НА (около 600 шипов). На долю NA приходится в 7 раз, М2 – в 30 раз меньше шипов. На внутренние белки М и NP приходится около 40 и 20% массы вириона или 3000 и 1000 молекул соответственно. Часть этих белков состоит из субъединиц (НА1, НА2) или набора более мелких полипептидов (М1, М2, PA, PB1, PB1-F2, PB2), являющихся самостоятельными антигенными раздражителями, содержащими различные эпитопы. Около 19% массы вириона составляют липиды хозяина и 1% РНК, не имеющие отношения к антигенам вируса.

Человек приобретает активный иммунитет к гриппу в результате естественной инфекции или иммунизации вакцинами. При гриппе и вакцинации ЖГВ или ИГВ цельновирионного и расщепленного типов организм иммунизируется сразу всем комплексом входящих в вирион антигенов – в основном поверхностными штаммоспецифическими антигенами (НА, NA) и частично М2 поверхностным консервативным антигеном, а также внутренними консервативными антигенами, в основном М1 и NP. Значение минорного полимеразного компонента и NEP-белка как антигенных раздражителей в противогриппозном иммунитете не существенно. При иммунизации инактивированными субъединичными вакцинами организм получает только штаммоспецифические гликопротеидные антигены НА и NA.

Консервативность поверхностного М2 и внутренних белков вириона связана с их низкой мутационной антигенной изменчивостью при естественном пассировании вируса гриппа в популяциях человека и животных. Консервативные белки разных вирусов гриппа человека имеют между собой большое антигенное сходство, сохраняющееся и с подобными структурными внутренними белками вирусов гриппа животных. Это свойство ученые пытаются использовать при разработке новых «универсальных» гриппозных вакцин с широким спектром антигенной активности [28–30, 32].

2.2. *Иммунитет при гриппе, кратковременная и длительная защита от инфекции.* Под понятием «кратковременная специфическая защита от гриппа» авторы данной статьи имеют в виду высокоэффек-

тивную, штаммоспецифическую, обычно полную устойчивость к инфекции гомологичным вирусом, которая способна предотвратить развитие заболевания. Такая надежная защита обычно сохраняется недолго, около года, прежде всего из-за постоянной изменчивости антигенных свойств возбудителя и в меньшей степени из-за существенного снижения в иммунном организме количества нейтрализующих антител.

Под понятием «длительная специфическая защита от гриппа» подразумевается частичная устойчивость (в течение десятилетий) к антигенно родственными вариантам инфекционного вируса. В зависимости от уровня противогриппозного иммунитета организма она направлена или на предотвращение заболевания, или на быстрое ограничение первичного очага вирусного поражения в воротах инфекции и обеспечение раннего клинического выздоровления от начинающегося и легко протекающего заболевания.

Механизм иммунного ответа на антигены вируса гриппа и длительность иммунитета в принципе не различаются от иммунной реакции организма на другие полноценные антигены. Различаются лишь роли этих антигенов в формировании иммунитета и защите от гриппа (табл. 1).

Иммунный ответ на антиген, в том числе и на инфекционный вирус гриппа, передающийся воздушным путем, зависит от комплексного взаимодействия между аксессуарными клетками слизистой (дендритные, эпителиальные клетки), антигеном, Т- и В-лимфоцитами, местными факторами слизистой верхних дыхательных путей и развивается в результате взаимодействия врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета. Большинство вирусов гриппа обнаруживаются и уничтожаются в течение нескольких часов механизмами врожденного иммунитета, которые не являются антигенспецифическими и не требуют длительного периода индукции. В системе врожденного иммунитета вовлекаются такие компоненты, как слизь, интерферон  $\alpha$ ,  $\beta$  и другие цитокины, комплемент, антигенпредставляющие клетки, натуральные киллеры. Если вирусы гриппа смогут избежать этих ранних защитных механизмов, то они обнаруживаются и уничтожаются адаптивными механизмами, где Т- и В-лимфоциты и их продукты функционируют как антигенспецифические эффекторы (цитотоксические Т-клетки, антитела) [1, 14, 18, 40].

Гуморальная защита от гриппа связана с образованием нейтрализующих антител к поверхностным гликопротеинам НА и NA. Антитела к НА препятствуют заражению клетки, а антитела к NA, предотвращая выход вируса из инфицированных клеток, уменьшают вирусное распространение. Образую-



щиеся сывороточные антитела к консервативным мажорным внутренним белкам, NP и M1, никакой роли в нейтрализации вируса гриппа не играют, так как внутренние протеины вириона недоступны для воздействия этих антител. В организме при естественной инфекции или иммунизации коммерческими вакцинами не образуется существенного количества антител к минорным консервативным внутренним белкам полимеразного комплекса и поверхностному M2-белку. Но при внутрибрюшинной и интраназальной иммунизации мышей экспериментальной вакциной, содержащей достаточно большое количество генно-инженерного M2-белка, у иммунных животных возникает устойчивость к последующему заражению летальными дозами вируса типа А, не только гомологичного, но и гетерологичного по антигенам HA и NA [29].

Сывороточные антитела блокируют проникновение вируса в клетки, усиливают антителозависимую клеточную цитотоксичность естественных киллеров, нейтрализуют вирус самостоятельно или в присутствии комплемента. Иммуноглобулины класса IgM (пентамеры) появляются первыми на ранних стадиях инфекции или иммунизации, но содержание их в сыворотке незначительно. Антитела изотипа IgG являются мономерами, эффективно нейтрализуют гомологичный вирус, образуются в более поздние сроки и составляют 70–80% всех других сывороточных противогриппозных антител. Антитела изотипа IgG обуславливают штаммоспецифический иммунитет, не обладают перекрестной активностью.

Иммунная защита слизистой оболочки верхних дыхательных путей определяется в первую очередь секреторными антителами. Главным изотипом антител на слизистых поверхностях является секреторный иммуноглобулин А (sIgA), он составляет более 80% всех других изотипов антител на слизистых. Общее количество IgA, синтезируемого ежедневно (около 66 мг/кг), в 2 раза больше, чем IgG, и около 1/3 этого IgA секретируется прямо в сосудистую систему, а 2/3 попадает на слизистые поверхности [25, 26].

Секреторный IgA представляет собой димер, который продуцируется В-лимфоцитами в подслизистом слое и секретируется через эпителиальные клетки (ЭК) на мукозальную поверхность. Этот IgA связывается с полимерным иммуноглобулиновым рецептором на базолатеральной стороне ЭК и транспортируется к апикальной стороне ЭК, где секреторный компонент ковалентно связывается с димером IgA, приводя к формированию sIgA. Полимерный sIgA гораздо более эффективно нейтрализует вирусы, чем IgG, снижает колонизацию вируса на слизистых, препятствует репликации и выходу вируса из инфицированной клетки, уменьшает прикрепление

вируса гриппа, предотвращая его проникновение в клетку [20, 22]. Секреторный IgA является высокоперекрестно реагирующим антителом и играет важную роль в защите от вариантов вируса гриппа в верхнем респираторном тракте. Он способен нарушать сборку вирионов в зараженной клетке (см табл. 1) в процессе трансцитоза специфических sIgA к HA и NA (субтипический иммунитет) или к консервативным вирусным белкам NP и M1 (гетеросубтипический иммунитет), приводя к снижению вирусной нагрузки и уменьшению распространения инфекции [20, 39]. Таким образом, секреторные антитела к антигенам того или другого варианта вируса гриппа отличаются от сывороточных шириной спектра иммунной активности, обеспечивают субтипическую и гетеросубтипическую защиту от инфекции. Тем самым они предупреждают возникновение гриппозной инфекции, вызываемой разными вариантами вируса гриппа и эффективны даже в случае антигенного несоответствия между предыдущим иммуногеном и новым эпидемически актуальным инфекционным вирусом.

В нормальной слизистой оболочке верхних дыхательных путей IgG содержится в небольших количествах, образуется в результате незначительного местного синтеза и пассивной диффузии из кровотока. В отличие от эпителия верхних дыхательных путей, альвеолярные ЭК не способны транспортировать sIgA, поэтому 96,0% анти-HA-антител в легких принадлежит к изотипу IgG, который попадает на альвеолярную и бронхоальвеолярную слизистые главным образом в результате пассивной диффузии из периферической крови. Антитела изотипа IgG играют ведущую роль в предотвращении летального гриппа и пневмонии, а секреторные антитела изотипа IgA предотвращают вирусную репликацию на слизистой [33, 37, 40].

Клеточный иммунитет играет важную роль в контроле гриппозной инфекции и обеспечивается специфическими цитотоксическими лимфоцитами (ЦТЛ). Т-клетки могут узнавать белки оболочки вируса гриппа, а также внутренние консервативные белки. Главными мишенями ЦТЛ являются внутренние белки вируса гриппа, причем NP-белок является сильнейшим из этих антигенов. Все антигены вируса гриппа, как поверхностные, так и внутренние, за исключением минорных, при естественной инфекции и иммунизации коммерческими вакцинами участвуют в формировании клеточного иммунитета и тем самым в развитии защиты от гриппа (см. табл. 1). Основная роль клеточного иммунитета в защите от гриппа сводится к элиминации из организма зараженных вирусом клеток, т. е. к его «стерилизации» от вируса, необходимой для полного выздоровления. Цитотоксические Т-лимфоциты распознают анти-



Роль различных антигенов вируса при естественной инфекции и иммунизации коммерческими вакцинами в формировании гуморального и клеточного иммунитета для защиты от гриппа

Антигены вируса гриппа		Типы и механизмы иммунной защиты		
		гуморальный		клеточный
		внеклеточная нейтрализация вируса сывороточными антителами	внеклеточная (*) и внутриклеточная (**) нейтрализация вируса секреторными антителами	
Поверхностные	HA	+	+ (*) (**)	+
	NA	+	+ (*) (**)	+
	M2	–	–	–
Внутренние	NP	–	+ (**)	+
	M1	–	+ (**)	+
	PA, PB1, PB1-F2, PB2	–	–	–
	NEP	–	–	–

Примечание. (+) – защита есть, (–) – защиты нет. Под «внутриклеточной нейтрализацией вируса» подразумевается связывание структурных вирусных белков секреторными антителами и нарушение процесса сборки вириона в зараженной клетке.

гены на поверхности любых клеток и уничтожают такие клетки-мишени при помощи перфоринового лизиса или гранулозинового механизма, а также обеспечивают развитие иммунного ответа за счет секреторируемых медиаторов иммунного ответа (ИЛ-2, ИФН- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и др.). Специфические ЦТЛ способны ограничивать перенос гриппозной инфекции из верхних отделов респираторного тракта в легкие, контролировать вирусную инфекцию путем прямого лизиса инфицированных клеток и секреции таких противовирусных цитокинов, как ИФН- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . Специфические ЦТЛ секретируют высокие уровни ИФН- $\gamma$ . Антигенспецифические ЦТЛ локализуются как в нижних (легкие), так и в верхних отделах респираторного тракта, кинетика их появления после первичной и вторичной инфекции аналогична. После первичной инфекции ЦТЛ появляются на слизистой носа к 5–7-му дню. При вторичной инфекции ЦТЛ образуются из клеток памяти к 3-му дню. ЦТЛ, направленные против консервативных вирусных белков, обуславливают субтипический и гетеросубтипический иммунитет [23, 42].

Таким образом, различные звенья специфического иммунитета активно вовлекаются в защиту от гриппозной инфекции и при вторичном заражении появляются значительно раньше:

1. При первичной инфекции sIgA нейтрализует вирус гриппа на слизистой верхних дыхательных путей (появляется на 5–7-й день, достигает максимума на 14-й день после инфекции) и внутриклеточно; IgG нейтрализуют вирус гриппа в легких (появляется к 10-му дню и достигают пика к 18-му дню); ЦТЛ, лизирующие инфицированные клетки, появляются в назальной слизистой и лег-

ких на 5-й день после первичной инфекции и достигают максимума на 7-й день; ИФН- $\gamma$  активно участвует в блокаде вирусной репликации.

2. При вторичном заражении преобладающие sIgA и IgG нейтрализуют вирус на ранних сроках после инфекции; синтез sIgA и IgG усиливается В-клетками памяти, и вновь образуемые антитела нейтрализуют вирус с 3 дня после реинфекции; ЦТЛ образуются из клеток памяти уже на 3-й день после повторного заражения.

Между специфическими механизмами противогриппозного иммунитета существует распределение защитных функций:

- секреторные антитела, которые подавляют репродукцию вируса во входных воротах инфекции, обеспечивают противэпидемическую защиту, направленную на предотвращение инфекции или на ограничение распространения и передачи возбудителя от инфицированных лиц здоровому окружению; в связи с широким диапазоном нейтрализующего эффекта секреторные антитела способны подавлять любые антигенные варианты вируса гриппа А в пределах своего подтипа;
- сывороточные антитела нейтрализуют вирус в нижних отделах респираторного тракта, уменьшая клиническую тяжесть болезни;
- клеточно-обусловленные факторы иммунитета устраняют зараженные вирусом клетки, ограничивая распространение вирусной инфекции, и тем самым уменьшают тяжесть заболевания.

Насколько совпадает длительность защиты от гриппа с продолжительностью гуморального и клеточного иммунитета? Длительность иммунитета обусловлена сохранением в лимфоидных органах



в течение десятилетий В- и Т-клеток памяти. Т- и В-клетки памяти являются популяциями долгоживущих лимфоцитов, образующихся ранее в результате антигенной стимуляции наивных Т- и В-клеток.

Плазматические клетки (ПК), образующиеся в результате дифференцировки В-лимфоцитов, продуцируют антитела, полупериод жизни которых соответствует примерно 25 дням. Существуют 2 популяции плазматических клеток: долгоживущие и короткоживущие. Короткоживущие ПК продуцируют антитела в течение 3–14 дней после антигенной стимуляции, долгоживущие – имеют более длительный период жизни примерно 3 мес [27, 35, 38]. Долгоживущие ПК играют центральную роль в иммунной памяти, так как они ответственны за продолжительную постоянную секрецию антител – защитные титры антител при гриппе в течение 0,5–1 года после инфекции или вакцинации. При реинфекции близкородственным вирусом или ревакцинации субтипически близкими антигенами гуморальный иммунитет и, соответственно, высокая специфическая устойчивость к гриппу может продолжаться несколько лет. В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих длительную циркуляцию защитных антител. Во-первых, возможно поддержание длительной продукции антител за счет долгоживущих ПК, которые находятся в костном мозге и имеют время полужизни примерно 3 мес. Во-вторых, В-клетки памяти могут постоянно стимулироваться циркулирующими или перекрестно реагирующими антигенами (комплексы антиген–антитело на дендритных клетках, персистенция ущербного вируса, повторные контакты с антигеном) к пролиферации и дифференцировке в короткоживущие ПК. В-третьих, В-клетки памяти могут поддерживать определенный уровень защитных антител, подвергаясь поликлональной активации (В-клетки памяти *in vitro* селективно пролиферируют и дифференцируются в ПК в ответ на поликлональные стимуляторы) [27, 41].

Предполагается, что продолжительность противогриппозного иммунитета к определенному антигенному варианту составляет около 20 лет [43] и обусловлена временем жизни клеток памяти. Время жизни В-клеток памяти к определенному штамму вируса гриппа около 20 лет, Т-клеток памяти – 8–15 лет. В-клетки памяти живут несколько дольше, чем Т-клетки памяти, так как имеют более устойчивую репаративную систему ДНК. Выявлено 2 типа Т-клеток памяти: центральные Т-клетки памяти обнаруживаются преимущественно в лимфоидных органах (селезенка, лимфатические узлы) и не могут быть немедленно активированы, тогда как эффекторные Т-клетки памяти локализованы преимущественно в периферических тканях и быстро активируются антигеном. Легочные Т-клетки памяти (эффектор-

ные) продуцируют antiviral цитокины и быстро приобретают цитолитическую активность в ответ на антиген. Абсолютное число Т-клеток в легочных путях после гриппозной инфекции исходно высоко и затем снижается в течение 6 мес с периодом полужизни примерно 40 дней, далее количество клеток стабилизируется на относительно низком базальном уровне [31, 34]. Наличие эффекторных клеток памяти в легочных путях, вероятно, представляет собой ранний механизм защиты против вторичной инфекции. Хотя абсолютное содержание клеток невелико, ранняя продукция ИФН- $\gamma$  и других противовирусных цитокинов может снижать уровень вирусной репликации и уменьшать вирусное распространение до тех пор, пока не подойдут клетки-памяти из вторичных лимфоидных органов [44].

Перекрестная защита от гриппа, приобретенная в результате постинфекционного или вакцинального иммунитета, зависит от свойств и места приложения антигенного раздражителя. При естественной инфекции и интраназальной иммунизации ЖГВ или ИГВ (цельновирионными и расщепленными с адьювантом) появляется защита не только к гомологичному вирусу (+++), но и к субтипическим (++) и гетеросубтипическим (+) его вариантам (табл. 2). Парентеральные ИГВ цельновирионного и расщепленного типов индуцируют выраженную штаммоспецифическую устойчивость (+++) к инфицированию гомологичным вирусом гриппа и слабую субтипическую устойчивость (+). Парентеральные субъединичные ИГВ, защитный иммунитет которых обеспечивается в основном штаммоспецифическими сывороточными антителами к HA и NA, эффективны лишь против гомологичных штаммов инфекционного вируса.

Известно, что В- и Т-клетки памяти, образовавшиеся при первичном ответе на поверхностные вирусные антигены HA и NA и длительно сохраняющиеся в лимфоидных органах, обычно не востребованы организмом в течение многих лет из-за постоянной смены естественно циркулирующих эпидемических штаммов вируса гриппа. В редких случаях, когда через много лет все-таки происходит возвращение в человеческую популяцию бывшего эпидемического вируса, клетки-потомки отвечают на повторную встречу активацией и пролиферацией. Именно этим можно объяснить факты длительной устойчивости к гриппу у населения среднего и пожилого возраста, выявленные при анализе глобальной эпидемии H1N1 1977 г. Антигенные и молекулярно-биологические свойства ее слабовирулентного возбудителя полностью соответствовали изолятам во время эпидемий 1947–1950 гг. [7].

Исходя из антигенного родства основных внутренних белков того или иного типа вируса гриппа, с одной стороны, и общих закономерностей проти-



Перекрёстная устойчивость к гриппу, обусловленная иммунитетом после естественной инфекции и вакцинации

Тип антигенного воздействия	Устойчивость к гриппу			
	штаммоспецифическая (к гомологичному вирусу)	субтипическая (к дрейфовым вариантам)	гетеросубтипическая (к различным субтипам внутри типа)	гетеротипическая (к вирусам типов А и В)
Естественная гриппозная инфекция	+++	++	+	–
Живая гриппозная вакцина (интраназальная)	+++	++	+	–
Инактивированные гриппозные вакцины (парентеральные): цельновирионные и расщепленные субъединичные	+++	+	–	–
	+++	–	–	–
Инактивированные гриппозные вакцины (мукозальные): цельновирионные и расщепленные	+++	++	+	–

*Примечание.* Показано у человека и мышей. Отсутствие перекрёстной устойчивости (–), устойчивость слабая (+), устойчивость средняя (++) , устойчивость выраженная (+++).

вовирусного иммунитета, с другой стороны, надо признать важную роль долгоживущих антигенспецифических (NP, M1) Т-клеток памяти в формировании длительной частичной устойчивости к гриппу. Из представленных выше сведений о противогриппозном иммунитете следует полагать, что цитотоксические Т-клетки, образовавшиеся из указанных выше клеток памяти при реинфекции человека антигенно родственным вариантом вируса гриппа, не препятствуют заражению организма вирусом, но предотвращают развитие тяжелого заболевания путем ограничения распространения вирусной инфекции, необходимое для быстрого выздоровления. Иммунологическая память дает организму отвечать на повторный контакт с близкими по антигенной специфичности консервативными внутренними белками (NP, M1) быстрее, сильнее и дольше по сравнению с первичным ответом. Этот признак приобретенного иммунитета является универсальным для всех полноценных антигенов.

### 3. РОЛЬ ИММУННОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА ДЛЯ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ниже приведены обобщенные данные о защитных факторах иммунитета человека на разных сроках неосложненной (табл. 3) и осложненной (табл. 4) гриппозной инфекции. Сроки развития заболевания от начала до его завершения и распространенность поражения вирусом мерцательного эпителия носоглотки и трахеи существенно зависят от иммунного статуса заболевших. Гриппозная инфекция с благоприятным исходом или развивающаяся с осложнениями протекает по-разному у групп людей: иммунных к гомологичному эпидемически актуальному инфекционному вирусу, иммунных к родственным вариантам инфекционного вируса, не иммунных к

инфицирующему вирусу. Именно в этом порядке увеличивается тяжесть заболевания гриппом в вышеперечисленных группах людей – от легкой abortивной формы до неосложненной и осложненной инфекции с летальным исходом. И, наоборот, в этом же порядке уменьшается длительность заболевания, непосредственно зависящая от распространенности вирусного поражения эпителия верхних дыхательных путей (ВДП).

У неиммунного организма, высоко восприимчивого к гриппу, на 3-и–5-е сут заболевания образуются защитные антитела сначала класса IgM, потом IgA и затем IgG. Происходит активация клеточных механизмов иммунного реагирования и уже к 5–7-м сут при благоприятном течении болезни наступает выздоровление.

У лиц, иммунных к гомологичному инфицирующему вирусу, специфические защитные факторы (предсуществующие мукозальные антитела к вирусу) включаются сразу после заражения. Особенно высокоэффективна эта защита у людей в течение года после перенесенной естественной инфекции или интраназальной вакцинации препаратами ЖГВ или ИГВ. Основными превентивными факторами ранней специфической защиты от вируса непосредственно в воротах инфекции являются секреторные IgA и IgM, предсуществующие и вновь синтезируемые на 2-е–3-и сут после контакта с инфекционным вирусом в слизистой оболочке ВДП. Они могут полностью предупредить проникновение вируса в эпителиальные клетки слизистой или локализовать распространение вируса по ВДП. Появляющиеся на 2-е–3-и сут после заражения цитотоксические Т-лимфоциты служат элементами защиты второго эшелона, успешно справляются с начавшейся инфекцией, полностью подавляя ее.

В группе лиц, иммунных к дрейфовым антигенно родственными вариантами инфицирующего вируса,



Защитные факторы иммунитета при гриппозной неосложненной инфекции у человека

Развитие гриппозной инфекции с благоприятным исходом		Защитные факторы иммунитета на разных сроках инфекции и процесса выздоровления		
Сроки	Вирусное поражение ЭК ВДП	Организм, иммунный к гомологичному вирусу	Организм, иммунный к родственным вариантам вируса	Организм, не иммунный к инфицирующему вирусу
1–2 ч	Угроза проникновения вируса в единичные ЭК ВДП и их возможное заражение	Предсуществующие специфические АТ у переболевших и вакцинированных мукозально ЖГВ или ИГВ. Неспецифические факторы слизистой. Возможность предотвращения инфекции	Предсуществующие специфические АТ у переболевших и вакцинированных мукозально ЖГВ или ИГВ. Неспецифические факторы слизистой. Возможность предотвращения инфекции	Неспецифические защитные факторы обычно не предотвращают возможного заражения
2–48 ч	Первичная репродукция вируса в воротах инфекции	Активация клеток памяти, синтез специфических АТ и появление цитотоксических Т-лимфоцитов. Локализация первичного поражения и полное подавление инфекции	Активация клеток памяти к консервативным белкам вируса, синтез перекрестно реагирующих АТ и появление цитотоксических Т-лимфоцитов. Ограничение первичного поражения вплоть до подавления инфекции	Неспецифические защитные факторы в какой-то мере ограничивают инфекцию, но не подавляют ее
2–3 сут	Распространение инфекции по ВДП(восходящее, нисходящее)		Усиление синтеза перекрестно реагирующих АТ и увеличение количества цитотоксических Т-клеток. Ограничение распространения инфекции и клиническое выздоровление от легко протекающего ОРЗ	Активация специфического иммунного ответа (наивных Т- и В-лимфоцитов), появление IgM. Развитие ОРЗ
3–5 сут	Ограничение распространения инфекции ВДП			Нейтрализующие вирус АТ изотипа IgM достигают своего пика. Появляются IgA, IgG и цитотоксические Т-лимфоциты. Процесс выздоровления
5–7 сут	Полная элиминация вируса и зараженных клеток из организма			Усиление гуморального и клеточного иммунитета. Выздоровление

Принятые сокращения: АТ – антитела; ЭК – эпителиальные клетки; ВДП – верхние дыхательные пути; ОРЗ – острое респираторное заболевание.

специфические факторы местной защиты от вируса те же, что и перечисленные выше. У лиц этой группы защитные предсуществующие мукозальные антитела обычно находятся на низком уровне или вообще не определяются. Проявляются эти защитные факторы немного позднее и они менее эффективны, так как необходимо 2–3 сут для активации долгоживущих В- и Т-клеток памяти и появления из них соответствующих эффекторных пролиферирующих клеток.

Обычно клиническое выздоровление легко протекающего заболевания наступает у лиц этой группы уже через 3 сут после начала инфекции.

Существует множество факторов, оказывающих влияние на развитие заболевания и возникновение осложнений. Из наиболее важных можно выделить возраст, генотип, наличие других инфекций или хронических заболеваний и факторы окружающей среды, вызывающие функциональные наруше-



Защитные факторы иммунитета при гриппозной осложненной\* инфекции у человека

Развитие гриппозной инфекции с осложнениями		Защитные факторы иммунитета на разных сроках инфекции и процесса выздоровления		
Сроки	Вирусное поражение ЭК ВДП	Организм, иммунный к гомологичному вирусу	Организм, иммунный к родственным вариантам вируса	Организм, не иммунный к инфицирующему вирусу
1–2 ч	Проникновение вируса в единичные ЭК ВДП, их возможное заражение	Предсуществующие АТ к гомологичному вирусу. Недостаточность неспецифических защитных факторов слизистой. Возможность предотвращения ОРЗ	Предсуществующие АТ с низкой аффинностью к родственным вариантам вируса. Недостаточность неспецифических защитных факторов слизистой. Инфекция не предотвращается	Недостаточность неспецифических защитных факторов. Инфекция не предотвращается
2–48 ч	Первичная репродукция вируса в воротах инфекции	Активация клеток памяти, синтез специфических АТ и появление цитотоксических Т-лимфоцитов. Локализация первичного поражения	Те же факторы + активация клеток памяти к консервативным белкам вируса, синтез перекрестно реагирующих антител и появление цитотоксических Т-лимфоцитов. Ограничение первичного поражения. Развитие легкой формы ОРЗ	Неспецифические защитные факторы в какой-то мере ограничивают вирусную инфекцию, но не подавляют ее. Развитие ОРЗ
2–3 сут	Распространение инфекции по ВДП (восходящее, нисходящее)	Развитие легкой формы ОРЗ без осложнения. Процесс выздоровления	Активация специфического иммунного ответа, появление IgM. Развитие ОРЗ	Слабая активация специфического иммунитета, появление специфических IgM. Развитие тяжелой формы ОРЗ
3–5 сут	Присоединение бактериальной и другой микробной инфекции. Осложнения: бронхит, пневмония		Нейтрализующие вирус АТ изотипа IgM достигают своего пика. Появляются IgA, IgG и цитотоксические Т-лимфоциты. Продолжение ОРЗ	То же + появляются IgA, IgG, и цитотоксические Т-лимфоциты. Неполноценный иммунный ответ на микробную инфекцию. Продолжение ОРЗ
5–7 сут	Активный воспалительный процесс, поражение других органов и систем		Усиление гуморального и клеточного иммунитета. Выздоровление	Развитие иммунного ответа на микробную инфекцию. Продолжение ОРЗ
7–14 сут	Элиминация патогенов и зараженных клеток из организма			Те же факторы. Частичная нормализация лабораторных показателей. Процесс выздоровления

Примечание. \*На фоне снижения иммунного статуса с развитием бронхолегочных осложнений.

ния иммунной системы. Вследствие этого у детей младшего возраста, а также лиц с неблагоприятным преморбидным фоном чаще развиваются тяжелые и осложненные формы заболевания. У практически здоровых людей при встрече с новым вирусом (отсутствие иммунитета) также возможно тяжелое течение гриппозной инфекции, что связано со стресс-

мительным (с 1–2-х сут от начала заболевания) развитием цитокинового шторма, который приводит к резкому усилению сосудистой реакции.

Высвобождающиеся стресс-детерминированные протеины обладают цитотоксическим эффектом. Образование циркулирующих иммунных комплексов инициирует внутрисосудистую активацию компле-



мента по классическому пути с выбросом большого количества низкомолекулярных пептидов – С3а, С4а и С5а, которые характеризуются высокой анафилактической и хемотаксической активностями, повышают проницаемость сосудистой стенки, вызывают миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Активируется генерация свободных радикалов с образованием повышенных концентраций активных форм кислорода и окиси азота (с которыми связаны мутагенез, протеолитическая активность и цитопатический эффект вирусной инфекции). Их синергизм и утрата барьерных функций клеточных мембран являются важнейшей причиной генерализации вирусной инфекции. В этих условиях вирус гриппа может распространяться в эпителиальном слое бронхов и альвеол от клетки к клетке до момента формирования цитопатической реакции («туннельный эффект») [9]. Расстройства микроциркуляции и непосредственное действие этих токсинов нарушают нормальную функцию тканей мозга, легких, почек, печени и надпочечников. При этом возникает геморрагический синдром, что может завершиться токсическим шоком и привести к летальному исходу. Эти состояния могут возникать у людей, не иммунных к инфекционному вирусу, например, при их заражении высоко патогенным вирусом гриппа птиц.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Часть населения Земли (5–10%) не болеет гриппом вообще или переносит его легко благодаря естественной резистентности, не связанной с активно приобретенной иммунной защитой [3, 17]. Остальное население по противогриппозному иммунитету и восприимчивости к ежегодному сезонному гриппу можно условно разделить на три лабильные группы, которые со временем изменяются и взаимно пополняются.

Первая из них – высоко восприимчивая к инфекции группа, которая представлена, прежде всего, детьми младшего возраста, не имевшими ранее встречи с разными вариантами инфекционного вируса гриппа или его антигенами при иммунизации трехвалентными гриппозными вакцинами. Учитывая уровень ежегодной рождаемости в мире, численность «детской» части этой группы составляет не менее 145 млн человек (2% населения). Кроме того, группу дополняют лица с иммунодефицитными состояниями, хроническими заболеваниями, аллергической патологией и с медицинскими отводами к вакцинации. Если иметь в виду ежегодную заболеваемость сезонным гриппом среди населения в мире, то всего в первую группу входит около 17% населения планеты.

Ко второй группе можно отнести часть населения, которая к моменту развития очередной сезонной эпидемии гриппа обычно бывает кратковремен-

но хорошо защищена от инфекции или в результате недавно перенесенного заболевания, или в результате своевременной вакцинации антигенно-гомологичным (по НА и NA) к инфекционному вирусу штаммом. По напряженности поствакцинальный иммунитет уступает постинфекционному. Все коммерческие гриппозные вакцины по результатам принятых в настоящее время методов испытаний обладают хорошей кратковременной профилактической эффективностью, которую обычно оценивают через 2–6 мес после иммунизации. На самом деле, исходя из анализируемых данных, в защите от гриппа применение интраназальной ЖГВ более эффективно по сравнению с инъекционными убитыми вакцинами, особенно с ИГВ субъединичного типа. Например, при вакцинации ЖГВ, как и при естественной инфекции, формируется местная превентивная иммунная защита (секреторные IgA) не только к гомологичному вирусу (штаммоспецифическая), но и к его дрейфовым антигенным вариантам (субтипическая), и даже гетеросубтипическая защита (к различным субтипам внутри типа вируса). Следовательно, применение ЖГВ, а по экспериментальным данным, и мукозальных ИГВ с адьювантом [10, 18] может быть эффективным в защите от гриппа даже в случае неполного антигенного соответствия между вакцинным вирусом и эпидемически актуальным инфекционным вирусом. Во всем мире, по данным ВОЗ 2008 г., ежегодно против гриппа вакцинируется около 560 млн людей (до 8% населения). Ко второй группе можно отнести и 4–15% ранее восприимчивого населения, перенесшего сезонный грипп (H1, H3 или В) предыдущего года, т. е. в целом эта группа составляет около 19% населения. Из-за ежегодно происходящих дрейфовых изменений поверхностных антигенов возбудителя почти каждый год или в лучшем случае через несколько лет происходит полное обновление данной группы лиц, в свою очередь постоянно пополняющих нижеследующую группу. Кратковременность выраженной эффективной защиты от инфекции в результате активно приобретенного иммунитета отличает грипп от других вирусных болезней (кори, свинки, краснухи, полиомиелита и др.), характеризующихся стойкой, иногда пожизненной невосприимчивостью к возбудителю.

Третья группа, самая многочисленная, представлена в основном взрослыми людьми, иммунными к родственному вариантам инфицирующего вируса гриппа. В нее входит большинство людей Земли, неоднократно переболевших гриппом в течение жизни и иммунизированных ранее гриппозными вакцинами. К данной группе можно отнести основную часть взрослого населения, исключив суммарную численность перечисленных выше групп. По самым приблизительным подсчетам эта группа состоит из



3–4 млрд человек, что составляет в среднем около 54% от 6,5 млрд человек, проживающих на Земле. Именно представители третьей и второй групп (суммарно около 73% населения), характеризующихся разной степенью выраженности коллективного иммунитета, в последние два десятилетия определяют эпидемические особенности сезонного гриппа. Одна из них состоит в том, что взрослые болеют гриппом гораздо реже детей.

Какие факторы являются определяющими в частичной защите взрослого населения третьей группы от сезонного гриппа? Здесь следует учесть, что в последние годы происходил слабый антигенный дрейф инфекционного вируса и циркулировавшие разновидности эпидемических вирусов антигенно мало отличались друг от друга внутри подтипов А и типа В. Кроме того, широко применяемые гриппозные вакцины обычно содержали штаммы, соответствующие эпидемически актуальным вирусам. Антигенная структура поверхностных белков (НА, NA) вирусов, возбудителей ежегодно повторяющихся сезонных эпидемий, оказалась частично знакома многим категориям взрослых людей по прошлым эпидемическим событиям и вакцинациям. Организм отвечает на повторный контакт с родственным антигеном более эффективно по сравнению с первичным ответом. Частичная защита от сезонного гриппа у самой многочисленной, третьей группы взрослых лиц, иммунных к родственным вариантам эпидемического вируса, обусловлена не кратковременными (по типу первичного иммунного ответа), а, прежде всего, длительными специфическими факторами иммунитета, приобретенными ранее в результате повторяющихся в течение жизни гриппозных инфекций и вакцинаций. При этом из-за характерного для гриппа короткого инкубационного периода (1 сут), с одной стороны, и более длительного (2–3 сут) превращения В- и Т-клеток памяти в эффекторные функционально активные клетки, с другой стороны, частичная защита от сезонного антигенно родственного гриппа должна происходить за счет ранней «аутоиммунотерапии» уже начавшегося заболевания. В результате у заболевших гриппом ограничивается первичное поражение вирусом эпителия ВДП, быстрее наступает полное подавление инфекции и клиническое выздоровление от легкопротекающего заболевания. Возможно также и полное подавление инфекции у указанной выше группы людей при благоприятном сочетании у них довольно выраженных защитных факторов иммунитета.

Если же повторная инфекция вызвана не близким по антигенной структуре (НА, NA) вирусом, что периодически тоже часто случается, то долгоживущие В- и Т-клетки памяти по отношению к поверхностным штаммоспецифическим антигенам вируса не бу-

дут иметь какого-либо существенного значения для защиты от нового вируса. Эти клетки могут быть не востребованы организмом в течение многих лет и даже всей жизни, в зависимости от того, происходит или не происходит возвращение в человеческую популяцию близкородственного инфекционного вируса. Тем не менее даже в этих случаях у большинства представляющих третью группу людей болезнь должна протекать легче за счет долгоживущих Т-клеток памяти к консервативным внутренним антигенам вируса (NP, M1).

Какое влияние оказывает противогриппозный иммунитет на течение заболевания и процесс выздоровления? Сроки развития гриппа от начала до его завершения, распространенность поражения верхних дыхательных путей, а также риск развития инфекции с осложнениями или без осложнений непосредственно, напрямую, зависят от состояния противогриппозного иммунитета заболевших. Тяжесть заболевания гриппом от легкой abortивной формы до неосложненной и осложненной инфекции с летальным исходом увеличивается в следующем порядке среди выделенных трех больших групп людей: иммунных к гомологичному вирусу, иммунных к родственным вариантам эпидемического вируса, не иммунных к инфицирующему вирусу.

Может ли оказать какое-либо влияние на тяжесть течения ожидаемой пандемии «свиного» гриппа А/2009 (H1N1) (вирус  $H_{Swine}1N1$  – по классификации Комитета экспертов ВОЗ 1971 г.) существующая в мире мощная иммунная прослойка населения старшего возраста с длительно сохраняемой относительной иммунной памятью на предыдущие инфекции вирусом сезонного гриппа А (H1N1) и соответствующие вакцинации? Исходя из общих, в том числе анализируемых в этой статье представлений о длительном противогриппозном иммунитете, если новая пандемия и возникнет, то можно с известным оптимизмом надеяться, что она будет носить мягкий характер: заболеваемость населения не будет очень значительной и болезнь будет протекать в легкой форме. По данным CDC [24], взрослое население США, особенно лица старше 60 лет, уже знакомы с антигенной структурой НА нового вируса гриппа. Эти результаты были получены при анализе сывороток крови людей в реакциях торможения гемагглютинации и нейтрализации, где в качестве антигена использовали вирус А/2009 (H1N1). В 60% случаев «свиной» грипп поражает людей в возрасте 5–24 лет и только в 1% случаев – в возрасте старше 65 лет. Иммунизация населения даже обычной сезонной вакциной приводит к двукратному приросту гуморальных антител к новому эпидемическому вирусу. Можно с высокой долей вероятности считать, что пожилое население других стран имеет подобный коллективный имму-



нитет, приобретенный во время эпидемий H1N1 40-х и 70-х гг. прошлого века. Следует ожидать, что и более молодое население не беззащитно к новому вирусу. Болезнь у них должна протекать легче за счет сформировавшейся в последние годы Т-клеточной иммунной памяти к консервативным внутренним белкам (NP, M1) различных вариантов вируса сезонного гриппа типа А, имеющего антигенное сходство с аналогичными антигенами нового пандемически опасного вируса H1N1.

Новый вирус А/2009 (H1N1) хорошо размножается в организмах людей и свиней. Он внезапно, в апреле 2009 г., появился в Мексике и некоторых пограничных районах США, инфицировал сотни людей, унес несколько десятков человеческих жизней. В начале июня появились локальные эпидемии в Канаде, Великобритании, Австралии, Чили, Японии, Испании, Аргентине, Панаме, Китае и многочисленные ограниченные очаги заболевания, а чаще спорадические случаи более чем в 60 странах [4]. Новый вирус, как и возбудитель сезонного гриппа, вызывает клинически сходные проявления и передается воздушно-капельным путем. Пока (на 26.06.09) «свиной» грипп не стал высоко контагиозным заболеванием и количество заболевших невелико. Всего за три месяца в мире заболело около 60 000 человек, а за одни сутки заболевает около 2000 человек. Это очень мало по сравнению с темпами распространения эпидемий сезонного гриппа. Например, в г. Санкт-Петербурге эпидемический порог составляет 9000 заболевших в сутки. Тем не менее уже 11.06.2009 ВОЗ объявила о начале новой пандемии гриппа H1N1, последняя, «гонконгская» пандемия H3N2 была в 1968 г. Однако фактически пандемический вирус в человеческой популяции еще не сформировался. Сейчас в результате распространения среди населения инфекционного вируса А/2009 (H1N1) происходит его естественный отбор. Селекция новых спонтанно возникающих мутантов, постоянно образующихся с частотой примерно  $10^{-6}$ , должна идти в направлении закрепления генетических свойств вируса, обуславливающих высокую контагиозность острого заболевания в условиях активной воздушно-капельной передачи возбудителя среди людей. Процесс заканчивается формированием относительно стабильного нового вируса – настоящего возбудителя пандемии [11, 12]. Произойдет ли это на самом деле с А/2009 (H1N1), мы скоро узнаем. Даже при негативном развитии событий, учитывая слабо вирулентные свойства вируса А/2009 (H1N1) и предполагаемое наличие относительного коллективного иммунитета к новому вирусу у части взрослого населения Земли, объявленная ВОЗ пандемия по тяжести течения будет мягкой и весьма похожей на течение обычной сезонной эпидемии гриппа. Болезнь должна протекать легко, часто по типу abortивной инфекции. Массовая вакцинация против нового вируса, проведенная вовремя, может существенно ограничить заболеваемость.

## Литература

1. Вопросы общей вирусологии: Учебное пособие / Под ред. О.И. Киселёва и И.Н. Жилинской. СПб.: СПбМА им. И.И. Мечникова. 2007. 374 с.
2. Грипп и другие вирусные респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева, А.А. Сомининой, И.Г. Маркевича. М.: Боргес, 2003. 244 с.
3. Грипп / Под ред. Г.Н. Карпухина. СПб.: Гиппократ, 2001. 380 с.
4. Голубев Д.Б., Кузнецов О.К. Ожидаемая пандемия гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 3. С. 5–11.
5. Донина С.А., Найхин А.Н., Петухова Г.Д. и др. Системный гуморальный и клеточный иммунный ответ при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации // Мед. иммунол. 2006. Т. 8. № 1. С. 31–36.
6. Иванников Ю.Г., Маринич И.Г., Лукьянов Ю.В. и др. Дискуссионные вопросы иммунологии вируса гриппа А // Вопр. вирусол. 1979. № 6. С. 369–374.
7. Исаева Е.Н., Ровнова З.И., Подчерняева Р.Я. Особенности эволюционной изменчивости вирусов гриппа А (H1N1) // Вопр. вирусол. 1991. № 2. С. 102–106.
8. Каверин Н.В., Львов Д.К. Ортомиксовирусы // Медицинская вирусология / Под ред. Д.К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство. 2008. С. 176–183.
9. Кудрявцев И.В., Полевщиков А.В. Эволюция каскада комплемента: ранние этапы // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4. № 1. С. 11–21.
10. Кузнецов О.К., Корнеева Э.П., Степанова Л.А. и др. Доклиническое изучение специфической активности мукозальных инактивированных гриппозных и аденовирусных вакцин с адьювантом // Мед. академ. журн. 2008. Т. 8. № 3. С. 46–54.
11. Кузнецов О.К. Пандемия гриппа: критическая оценка риска ее развития в ближайшие годы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2007. № 4. С. 10–13.
12. Кузнецов О.К. Анализ основных этапов и механизмов возможного появления пандемического вируса из возбудителя гриппа птиц // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2006. № 5. С. 8–13; № 6. С. 22–26.
13. Маринич И.Г., Карпова Л.С., Сысоева Т.И. и др. Ситуация по гриппу в мире и России во втором полугодии 2007 – первом полугодии 2008 года // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. № 1. С. 8–14.
14. Медуницын Н.В., Покровский В.И. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней: Учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 526 с.
15. Найхин А.Н., Рекстин А.Р., Баранцева И.Б. и др. Иммунный ответ на живую гриппозную вакцину // Вестн. РАМН. 2002. № 12. С. 24–28.
16. Носик Н.Н., Косякова Н.П. Противовирусный иммунитет // Медицинская вирусология / Под ред.



- Д.К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. С. 92–101.
17. Смородинцев А.А. Грипп и его профилактика. Л.: Медицина, 1984. 384 с.
  18. Степанова Л.А., Мигунов А.И., Коротков А.В. и др. Научные основы и перспективы создания мукозальных инактивированных гриппозных вакцин // Мед. академ. журн. 2006. № 4. С. 15–23.
  19. Asahi-Ozaki Y., Yoshikawa T., Iwakura Y. et al. Secretory IgA antibodies provide cross-protection against infection with different strains of influenza B virus // *J. Med. Virol.* 2004. Vol. 74. № 2. P. 328–335.
  20. Asahi Y., Yoshikawa T., Watanabe I. et al. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knockout mice immunized intranasally with adjuvant-combined vaccines // *J. Immunol.* 2002. Vol. 168. P. 2930–2938.
  21. Belshe R.B., Gruber W.C., Mendelman P.M. et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine // *J. Pediatr.* 2000. Vol. 136. P. 168–175.
  22. Bizanov G., Janakova L., Knapstad S.E. et al. Immunoglobulin - A antibodies in upper airway secretions may inhibit intranasal influenza virus replication in mice but not protect against clinical illness // *Scand. J. Immunol.* 2005. Vol. 61. № 6. P. 503–510.
  23. Boon A.C.M., de Mutsert G., van Baarle D. et al. Recognition of homo- and heterosubtypic variants of influenza A viruses by human CD8+ T lymphocytes // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 2453–2460.
  24. CDC. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine // *MMWR.* 2009 (May 22). Vol. 58 (19). P. 521–524.
  25. Conley M.E., Delacroix D.L. Intravascular and mucosal immunoglobulin A: two separate but related systems of immune defence? // *Ann. Intern. Med.* 1987. Vol. 106. № 6. P. 892–899.
  26. Cox R.J., Brokstad K.A., Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines // *Scand. J. Immunol.* 2004. Vol. 59. P. 1–15.
  27. Crotty S., Ahmed R. Immunological memory in humans // *Seminars in Immunology.* 2004. Vol. 16. P. 197–203.
  28. Denis J., Acosta-Ramirez E., Zhao Y. et al. Development of a universal influenza A vaccine based on the M2e peptide fused to the papaya mosaic virus (PapMV) vaccine platform // *Vaccine.* 2008. Vol. 26. Is 27–28. P. 3395–3403.
  29. Fan J., Liang X., Horton M.S. et al. Preclinical study of influenza virus A M2 peptide conjugate vaccines in mice, ferrets, and rhesus monkeys // *Vaccine.* 2004. Vol. 22. № 23–24. P. 2993–3003.
  30. Filette M.D., Fiers W., Martens W., Birkett A. et al. Improved design and intranasal delivery of an M2e-based human influenza A // *Vaccine.* 2006. Vol. 24. Is. 44–46. P. 6597–6601.
  31. Hogan R.J., Cauley L.S., Ely K.H. et al. Long-term maintenance of virus-specific effector memory CD8+ T cells in the lung airways depends on proliferation // *J. Immunol.* 2002. Vol. 169. P. 4976–4981.
  32. Huleatt J.W., Nakaar V., Desai P. et al. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2e to the TLR5 ligand flagellin // *Vaccine.* 2008. Vol. 26. Is 2. P. 201–214.
  33. Ito R., Ozaki Y.A., Yoshikawa T. et al. Roles of anti-hemagglutinin IgA and IgG antibodies in different sites of the respiratory tract of vaccinated mice in preventing lethal influenza pneumonia // *Vaccine.* 2003. Vol. 21. № 19–20. P. 2362–2371.
  34. Masopust D., Vezys V., Usherwood E.J. et al. Activated primary and memory CD8 cells migrate to nonlymphoid tissues regardless of site of activation or tissue of origin // *J. Immunol.* 2004. Vol. 172. P. 4875–4882.
  35. Ochsenbein A.F., Pinschewer D.D., Sierro S. et al. Protective long-term antibody memory by antigen-driven and T help-dependent differentiation of long-lived memory B cells to short-lived plasma cells independent to secondary lymphoid organs // *PNAS.* 2000. Vol. 21. № 24. P. 13263–13268.
  36. Petukhova G., Naikhin A., Chirkova T. et al. Comparative studies of local antibody and cellular immune response to influenza infection and vaccination with live attenuated reassortant influenza vaccine (LAIV) utilizing a mouse nasal-associated lymphoid tissue (NALT) separation method // *Vaccine.* 2009. Vol. 27. P. 2580–2587.
  37. Renegar K.B., Small P.A.Jr., Boykins L.G., Wright P.F. Role of IgA versus IgG in the control of influenza viral infection in the murine respiratory tract // *J. Immunol.* 2004. Vol. 173. № 3. P. 1978–1986.
  38. Sasaki S., Jaimes M.C., Holmes T.H., et al. Comparison of the influenza virus-specific effector and memory B-cell response to immunization of children and adults with live attenuated or inactivated influenza virus vaccines // *J. Virol.* 2007. Vol. 81. P. 215–228.
  39. Takada A., Matsushita S., Ninomiya A. et al. Intranasal immunization with formalin-inactivated virus vaccine induces a broad spectrum of heterosubtypic immunity against influenza A virus infection in mice // *Vaccine.* 2003. Vol. 21. № 23. P. 3212–3218.
  40. Tamura S., Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa // *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004. Vol. 57. P. 236–247.
  41. Traggiai E., Puzone R., Lanzavecchia A. Antigen dependent and independent mechanisms that sustain serum antibody levels // *Vaccine.* 2003. Vol. 21. P. 35–37.
  42. Tumpey T.M., Renshaw M., Clements J.D. and Katz J.M. Mucosal delivery of inactivated influenza vaccine induces B-cell-dependent heterosubtypic cross-protection against lethal influenza A H5N1 virus infection // *J. Virol.* 2001. Vol. 75. № 11. P. 5141–5150.
  43. Webster R.G., Bean W.J., Yorman O. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 1992. Vol. 56. P. 152–179.
  44. Woodland D.L., Scott I. T cell memory in the lung airways // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. Vol. 2. P. 26–131.