

И. С. Баканов

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВИРУСА ГРИППА ПТИЦ

ГУ «23-й санитарно-эпидемиологический центр  
Вооруженных Сил Республики Беларусь»

Грипп птиц — высококонтагиозная вирусная инфекция, которая может поражать все виды пернатых. Для птиц грипп является энтеральной инфекцией; сильно поражаются паренхиматозные органы, особенно селезенка; также страдают и легкие. К настоящему времени известно, что носителями вируса гриппа птиц H5N1 могут являться практически все известные дикие птицы водного и околоводного комплекса: дикие утки, гуси, цапли, ржанки и крачки. При этом некоторые птицы, особенно взрослые особи, слабо восприимчивы к этому вирусу. Также имеются данные о том, что некоторые виды диких уток могут быть носителями вируса до трех недель, и есть основания полагать, что именно они могут разносить вирус по путям миграции. Домашние же птицы сильно восприимчивы ко многим штаммам вируса гриппа H5N1, летальность доходит до 100%. При этом самые чувствительные — куры, особенно цыплята. Кроме того, вирусы гриппа птичьего происхождения были найдены в последние годы и у некоторых млекопитающих: свиней, лошадей, норков, тигров, леопардов, а также хищных птиц.

Было установлено, что домашние утки также могут в течение длительного времени асимптоматично быть носителями высокопатогенного для цыплят вируса гриппа H5N1, что предполагает их очень важную роль в распространении инфекции среди птиц в частных хозяйствах и среди людей.

**Эпидемическая ситуация в мире.**

В настоящее время, по данным Международного эпизоотического бюро, начиная с декабря 2003 года, случаи заболеваемости гриппом птиц зарегистрированы в 59 странах Европы, Азии и Африки в странах Юго-Восточной Азии (Вьетнам, Индонезия, Таиланд и Китай) продолжает отмечаться увеличение количества территорий, охваченных новыми вспышками.

Считалось, что вирусы гриппа птиц не патогенны для людей и в случае заражения вызывают у них быстро проходящие симптомы конъюнктивита, легкое недомогание и иногда — слабо выраженный респираторный синдром, однако в соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения, по состоянию на 11 июля 2007 г. в мире зарегистрировано 318 лабораторно подтвержденных случаев заболевания у людей, из которых 192 закончились летально.

Большинство описанных случаев заражения птичьим гриппом людей происходило при непосредственном контакте с больными птицами (особенно опасны в эпидемическом отношении внутренние органы птиц). В замороженном инфицированном мясе птиц вирус сохраняется около года. Термическая обработка убивает вирус (не выявлено ни одного случая заболевания, связанного с употреблением в пищу продуктов птицеводства).

Вирусы гриппа А (H5N1), выделенные от людей и птиц в 2004 г., существенно отличались от вирусов А (H5N1), выделенных в Гонконге в 1997 г. и 2003 г., что свидетель-

ствует о мутациях вируса. Названный вирус приобрел ряд необычных свойств, таких, как:

высокая патогенность для людей (летальность более 50%);

способность непосредственно инфицировать людей; устойчивость к воздействию интерферона;

способность вызывать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, сопровождающуюся развитием острого респираторного дистресс-синдрома;

вызывать мультиорганные нарушения, включая поражение мозга, печени, почек и других систем.

Получены данные, что вирусы А (H5N1) активно реассортируют и, преодолевая межвидовой барьер, попадают из резервуара водоплавающих птиц к домашним птицам, а в последнее время — к диким птицам, обитающим на суше, и к человеку. При условии одномоментного инфицирования одного макроорганизма двумя и более вирусами может появиться подтип вируса, к которому у населения полностью отсутствует иммунитет. Это обуславливает такую профилактическую меру, как иммунизация инактивированной противогриппозной вакциной против человеческого гриппа всех лиц, контактирующих с больными или находящимися в очагах птичьего гриппа.

Сложившаяся ситуация похожа на ситуацию с вирусом H1N1, который непосредственно перешел на человека от птиц, постепенно адаптировался, приобрел способность передачи инфекции от человека к человеку и вызвал пандемию 1918 г. с 40 млн жертв во всем мире. Помимо вируса А (H5N1) ряд других вирусов гриппа птиц вызывали заболеваемость людей.

В конце февраля 2003 г. вирус гриппа субтипа H7N7 поразил ряд ферм в Нидерландах. Инфекция быстро распространилась и вызвала инфицирование кур более чем в 250 фермах с массовой гибелью и уничтожением около 30 млн кур. К середине апреля, несмотря на жесткие противозидемические меры, инфекция распространилась на Бельгию (8 вспышек) и пограничный район Германии (1 вспышка). Был введен запрет на экспорт кур и связанных с ними продуктов, ежегодный вклад которых в экономику страны составлял более 280 млн евро.

Персоналу, обслуживающему куриные хозяйства, на вспышках была оказана поддержка в профилактике заболеваний антивирусным препаратом озельтамивир и проведена вакцинация «человеческими» гриппозными вакцинами для снижения риска реассортации вирусов гриппа человека и птиц.

Таким образом, за последние 7 лет вирусы гриппа птиц H5N1, H7N7 и H9N2 в результате мутаций резко изменили свои биологические свойства и приобрели способность не только преодолевать хозяйский барьер с непосредственным инфицированием людей (минуя промежуточного хозяина), но и вызывать чрезвычайно тяжелые клинические формы заболеваний, значительная часть которых заканчивается летальными исходами.

Выделяемые вирусы подтипа H5N1 активно реассор-

тируют и, преодолевая межвидовой барьер, «направляются» из резервуара водоплавающих птиц к домашним птицам, а в последнее время — к диким птицам, обитающим на суше, и к человеку. Это определяет необходимость более широкого надзора и контроля за инфекцией, в особенности если учесть, что вирус гриппа (в отличие от других респираторных агентов, включая SARS) необычайно быстро распространяется и этот процесс не поддается контролю традиционными способами изоляции больных, карантинных мер или рекомендаций путешествующим людям. Это определяет срочную необходимость усиления надзора за гриппом для определения фактов, позволяющих птичьему вирусу передаваться людям, и для последующей разработки эффективных вакцин против вируса H5 как для людей, так и для животных.

В настоящее время вирус получил более широкое распространение в природе ввиду его адаптации к другим млекопитающим (кошкам, собакам, свиньям).

#### **Клиническая картина заболевания у людей**

Длительность инкубационного периода при гриппе A(H5N1) составляет обычно 2 — 3 дня с колебаниями от 1 до 7 дней. Заболевание начинается остро с озноба, миалгии, возможны боли в горле, ринорея. В странах Юго-Восточной Азии более чем у половины больных отмечалась водянистая диарея при отсутствии слизи и крови в фекалиях, в четверти случаев повторная рвота.

Повышение температуры тела является одним из ранних и постоянных симптомов. Уже в первые часы болезни температура превышает 38°C и часто достигает высоких и гиперпиретических значений. В разгар заболевания (на 2 — 3 день болезни) характерно поражение нижнего отдела дыхательных путей (нижний респираторный синдром) с возможным развитием первичной вирусной пневмонии: кашель, одышка и дисфония. Кашель обычно влажный, в мокроте нередко отмечается примесь крови. Аускультативно — жесткое дыхание, хрипы. На рентгенограмме грудной клетки в ранние сроки находят неспецифические изменения в легких — диффузные, мультифокальные или отдельные инфильтраты, которые способны к быстрому распространению и слиянию. В некоторых случаях могут быть обнаружены сегментарные или долевые уплотнения. Прогрессирование заболевания сопровождается развитием дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома.

В периферической крови больных определяется:

1. Лейкопения ( $<21,0 \times 10^9/\text{л}$ );
2. Лимфопения; средний уровень  $0,7 \times 10^9/\text{л}$  (от  $0,25$  до  $1,1 \times 10^9/\text{л}$  при нижней границе нормы  $1,2 \times 10^9/\text{л}$ );
3. Тромбоцитопения; средний уровень  $75,5 \times 10^9/\text{л}$  (от  $45,0$  до  $174,0 \times 10^9/\text{л}$  при нижней границе нормы  $180,0 \times 10^9/\text{л}$ ).

Проявлениями пантропизма вируса и развивающейся в процессе интоксикации может быть поражение печени и почек, более чем у 30% больных развивается острая почечная недостаточность. При биохимическом исследовании крови, как правило, выявляется повышение активности трансаминаз, нередко наблюдается креатининемия.

Дети младшего возраста переносят заболевание в тяжелой форме. К основным синдромам у них возможно присоединение энцефалита. В этом случае симптоматика дополняется сильнейшей головной болью, рвотой, нарушением сознания и тошнотой.

**Прогноз.** Как правило, неблагоприятный. Летальность

достигает 50 — 80%. Летальный исход обычно наблюдается на второй недели болезни.

#### **Диагностика**

Клинически постановка диагноза гриппа A(H5N1), особенно при обнаружении первых случаев, представляет значительные трудности. Предварительный диагноз может быть поставлен на основании клинических проявлений с учетом данных эпидемиологического анамнеза:

1. Высокая лихорадка в сочетании с затрудненным дыханием и кашлем;
2. Диарея (при отсутствии примесей и крови в фекалиях);
3. Отсутствие конъюнктивита и сыпи;
4. Наличие сообщений о вспышках гриппа A(H5N1) в регионе проживания больного среди популяции животных (в первую очередь птиц) или случаях смерти домашней птицы;
5. Контакт с больным, у которого подтверждено инфицирование вирусом гриппа A(H5N1) за 7 дней до появления первых клинических признаков;
6. Контакт с больным острым респираторным заболеванием неясной этиологии, в том числе закончившимся летально, за 7 дней до появления первых клинических признаков;
7. Указания больного о выезде в страну или на территорию, где имеются сообщения о вспышках гриппа A(H5N1) в популяции животных, особенно домашней птицы;
8. Учет профессионального риска инфицирования больного.

Окончательный диагноз гриппа A(H5N1) может быть поставлен после лабораторного подтверждения иммунологическими (иммунофлюоресцентный анализ на H5-антиген с использованием H5-моноклональных антител или определение специфических H5-антител в парных сыворотках больного), молекулярно-генетическими (PCR на A/H5) методами или в случаях выделения вируса (положительная вирусная культура на A/H5).

#### **Профилактика**

Всемирная организация здравоохранения рекомендует целевую иммунопрофилактику сезонной иннактивированной вакциной против гриппа в тех регионах, где зарегистрированы вспышки ВПГ H5N1 у домашней птицы с целью снижения вероятности микстинфицирования вирусами птичьего и человеческого гриппа.

К группам риска, которым рекомендована иммунизация, относятся:

1. Все лица, предположительно контактировавшие с домашней птицей или птицефермами, подозреваемыми на заражение птичьим гриппом (H5N1).
2. Работники здравоохранения, вовлеченные в ежедневный уход за больными с предполагаемыми или подтвержденными случаями гриппа H5N1.

#### **Химиофилактика**

Химиофилактика птичьего гриппа осуществляется путем приема индукторов интерферона (циклоферона и амиксина), ремантадина, альгирема, арбидола и озельтамивира (тамифлю) в качестве противовирусных препаратов. Химиофилактика наиболее эффективна в группах риска, среди контактных лиц и в очагах инфекции. Продолжительность приема эквивалентна периоду наступления стадии реконвалесценции.

Химиофилактика показана среди подозреваемых на

инфицирование вирусом гриппа H5N1, уборщиков и рабочих ферм, привлекаемых к массовому забою.

### Лечение

Лечение больных проводится стационарно. Больные могут быть выписаны из стационара не раньше 7 дня после нормализации температуры тела.

Специфическая терапия проводится противовирусными препаратами. Всемирная организация здравоохранения в первую очередь рекомендует ингибиторы нейраминидазы в связи с их широким спектром действия:

1. Озелтамивир (oseltamivir), тамифлю: 75 мг дважды в день в течение 5 дней, назначенный в ранние сроки болезни, особенно в первые сутки, дает выраженный эффект. Тамифлю показан для терапии гриппа А(H5N1) у взрослых и подростков в возрасте 12 лет и старше. Эффективность и безопасность тамифлю для лечения у пациентов детского возраста младше 12 лет не установлена.

2. Занамивир (zanamivir), реленза: препарат назначается в виде ингаляции интраназально.

К противовирусным препаратам широкого спектра действия из отечественных средств лечения гриппа в первую очередь относится арбидол. Дозировку этого препарата необходимо увеличить в 2 раза.

Рекомендуются все препараты адамантановой группы для лечения птичьего гриппа, включая ремантадин и альгирем.

Показано использование симптоматических средств. При гипертермии показаны жаропонижающие препараты per os (парацетамол, ибупрофен или найз). Противовоспалительные средства имеют аддитивный эффект на противовирусную терапию.

Препараты, которые не используют в терапии гриппа А (H5N1): салицилаты (аспирин), анальгин. Анальгин и анти-

гриппины категорически противопоказаны для лечения птичьего гриппа. При этом десенсибилирующая терапия рекомендована при гриппе по назначению врача из числа современных препаратов.

Антибиотики назначаются только при подозрении на смешанный характер пневмонии. Кортикостероиды проявляют определенную клиническую эффективность при тяжелых формах гриппозных пневмоний с признаками системного поражения органов.

Больным с развившимся острым респираторным дистресс-синдромом помощь оказывается в условиях интенсивной терапии с обязательной респираторной поддержкой. Целесообразно использование неинвазивной вентиляции легких, щадящих методов ИВЛ, экстракорпоральной оксигенации и введение сурфактанта («Биосурф»).

**Превентивное лечение или экстренная профилактика**

В качестве средства экстренной профилактики рекомендуется препарат циклоферон и другие индукторы интерферона.

### Литература

1. Онищенко, Г.Г. «Ситуация по заболеваемости гриппом птиц в мире и Российской Федерации. Совершенствование надзора и контроля за гриппом при подготовке к возможной пандемии». //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №5. – С. 4 – 17.

2. Рекомендации по клинике, дифференциальной диагностике и лечению людей, инфицированных высокопатогенным вирусом гриппа А «H5N1». //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2004. – №5. – С. 112 – 117.

3. Информационный бюллетень «Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация» № 3 (33) май/июнь 2004 г.