

Д.Х. Хунафина, А.Т. Галиева, Л.Р. Шайхуллина  
**ПТИЧИЙ ГРИПП**

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2006 году в мире зарегистрированы 247 случаев заболевания людей гриппом птиц подтипа А (H5N1), более половина из них закончила летальным исходом. Это свидетельствует об изменении биологических свойств «птичьих» вирусов в сторону усиления патогенности для людей. В настоящее время мир стоит на пороге новой пандемии гриппа, имея два характерных для пандемии критерия: появление нового подтипа гемагглютинина и случаи заболевания и смертности среди людей. Единственным недостающим в данной ситуации предвестником пандемии является способность вируса к контактной передаче от человека к человеку. В настоящем обзоре обсуждаются вопросы диагностики и оказания первой помощи при подозрении на птичий грипп.

**Ключевые слова:** «птичий грипп», вирус гриппа А (H5N1), осельтамивир, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

D.Kh. Khunafina, A.T. Galiyeva, L.R. Shaikhullina  
**AVIAN FLU**

According to the World Health Organization (WHO) 247 cases of birds flu of a subtype A(H5N1) in people have been registered in 2006 all over the world. with 50% of fatal outcomes. It indicates of the biological features change of the "bird's" viruses resulting in the increase of the human pathogenicity. Now there is a great risk of world flu pandemic with two characteristic criteria: a new subtype of hemagglutinine and morbidity and mortality rate in people. The only factor preventing the pandemic development is that contact transmission of the virus in people is found to be impossible. Problems of diagnostics and first-aid treatment in case of the bird's flu are discussed in the present review.

**Keywords:** the bird's flu, the flu virus A(H5N1), oseltamivir, pathogenesis, clinic, diagnostics, treatment of the bird's flu.

В России на долю гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций ежегодно приходится 90% инфекционной заболеваемости [1, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2006 году в мире зарегистрированы 247 случаев заболевания людей гриппом птиц подтипа А (H5N1), в более половине из них заболевания закончились летальным исходом [1, 12]. До 1997 года считалось, что вирусы гриппа птиц для людей не опасны и в случае заражения вызывают у них быстро проходящие симптомы: конъюнктивит и легкое недомогание. В 1997 году в Гонконге установили чрезвычайно тяжелые, с летальным исходом формы заболевания людей, вызванные вирусом с антигенной формулой А (H5N1) [7, 12, 13]. Последние сообщения специалистов говорят о том, что местом происхождения птичьего гриппа является юго-восточный Китай, где у 2% внешне здоровых домашних уток и гусей обнаруживается вирус с H5N1 [2]. Тем не менее, в 2007 году наблюдались вспышки гриппа птиц у кур в России (в Московской и Калужской области), Венгрии, Великобритании и Турции [5]. В Республике Башкортостан заболеваемость среди птиц и людей не зарегистрирована, но угроза заноса вируса гриппа птиц на территорию республики остается.

За последние 10 лет вирусы гриппа птиц H5N1 и H7N7 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 заболевания, значительная часть которых заканчивается летальным исходом [2, 6]. Выделяемые вирусы подтипа H5N1 активно реассортируются и, преодолевая межвидовой барьер, «направляются» из резервуара водоплавающих птиц к домашним птицам, обитающим на суше, и к человеку [6, 8]. Это определяет необходимость более широкого надзора и контроля за инфекцией, особенно, если учесть, что вирус гриппа необычайно быстро распространяется и этот процесс не поддается контролю традиционными способами (изоляция больных, карантинные меры, рекомендации путешествующим людям).

Этиология. Вирусы гриппа отнесены к семейству РНК-содержащих Orthomyxoviridae, обладающих сродством к муцину. Вирионы имеют сферическую форму. Нуклеокапсид представлен в виде спирали, содержит одонитевую фрагментированную (8 фрагментов у типов А, В и 7 фрагментов у типа С) минус – РНК, связанную с капсидными белками окружен матричными (M1) и мембранными (M2) белками. M1-белок взаимодействует с нуклеокапсидом и оболочкой, M2-белок формирует мембранный канал. На оболочке вириона выступают гликопротеиновые шипы – гемагглютинин (H) и нейраминидаза (N). Гемагглютинин имеет структуру тримера из идентичных субъединиц глико-

протеина, изменчив (у вируса гриппа А человека и животных выявлено 15 подтипов – от H1 до H15) и полифункционален: связывается с сиаловой кислотой рецепторов поверхности эпителиальных клеток; участвует в слиянии (содержит пептид слияния) оболочки вириона с мембранами клетки и в гемагглютинации, агрегируя эритроциты; обладает протективными свойствами, способствуя развитию иммунитета (вируснейтрализующие антитела). Нейраминидаза является тетрамером (четыре сферические субъединицы на ножке, прикрепленной гидрофобной частью к оболочке вируса), способствует распространению вирионов, отщепляя нейраминную кислоту от образовавшихся вирионов и от мембраны клетки. Очень изменчива: у вируса гриппа А человека и животных выявлено 9 вариантов (от N1 до N9). Вирусы гриппа человека типа А представлены тремя гемагглютининами и двумя нейраминидазами (H1, H2, H3 и N1, N2) [1, 4, 9, 19].

Вирусам гриппа свойственна большая антигенная изменчивость. Различают антигенные дрейф и «шифт». При антигенном дрейфе происходят небольшие изменения в структуре гемагглютинина и нейраминидазы, при «шифте» возникают изменения в обоих поверхностных антигенах, вызванные реассортацией геномных сегментов. В результате появляется принципиально новый вариант вируса, способный вызвать гриппозные пандемии [1, 2, 18, 19].

Эпидемиология. Наиболее значимым источником инфекции птичьего гриппа являются дикие перелетные птицы [1, 5, 20]. У диких уток вирусы гриппа репродуцируются преимущественно в клетках кишечного тракта, не вызывая симптомов какого-либо заболевания. Вирусы гриппа птиц выделены из свежих фекалий и неконцентрированной озерной воды, в которой вирус гриппа сохраняется более 400 дней [1, 20]. Заражение людей гриппом птиц возможно при разделке тушек больных животных и употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса птиц [1, 2, 5, 8].

Патогенез. Вирусы гриппа избирательно поражают эпителий респираторного тракта [1, 5, 18]. Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вирусы вызывают их дегенеративные изменения, используя хозяйские клетки для построения новых вирусных частиц. Местом репликации вируса H5N1 являются не только эпителиальные клетки дыхательных путей, но и эпителиоциты кишечника, что может привести, наряду с развитием

катарального синдрома, к поражению желудочно-кишечного тракта [1, 3, 19]. К основным патоморфологическим изменениям, вызываемым вирусом гриппа, относят: цитопатическое, вазопатическое и иммуносупрессивное [1, 3, 4, 8, 18, 19].

Клиника. Инкубационный период при гриппе А (H5N1) обычно составляет 2-3 дня, с колебаниями от 1 до 7 дней. Начало болезни острое. Температура тела с первых часов болезни повышается до 38°C, часто достигая гиперпиретических значений. Лихорадочный период удлиняется до 10-12 дней, а при тяжелом течении с летальным исходом – до последних часов жизни больного [9, 15]. Характерны озноб, мышечные и суставные боли. В разгар болезни (2-3-й день) присоединяется катаральный синдром с признаками бронхита, бронхиолита, ларингита, могут быть признаки ринита. Характерны боль в горле, яркая гиперемия зева. В этот период у большинства больных развивается первичная вирусная пневмония. При этом появляются одышка, влажный кашель с мокротой и прожилками крови. Аускультативно над легкими выслушиваются жесткое дыхание, влажные разнокалиберные хрипы, крепитация. На рентгенограмме грудной клетки в ранние сроки выявляются неспецифические изменения в виде диффузных, мультифокальных или отдельных инфильтратов, которые имеют тенденцию к быстрому распространению и слиянию. В некоторых случаях могут быть обнаружены сегментарные или долевыя уплотнения. Характерны прогрессирующее течение, нарастающие одышки и развитие респираторного дистресс-синдрома [8, 14, 20].

Наряду с интоксикацией и катаральным синдромом имеет место поражение желудочно-кишечного тракта, проявляющееся повторной рвотой, секреторной диареей и болями в животе [8].

Возможно увеличение печени, которое сопровождается повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови. У трети больных развиваются острая почечная недостаточность, креатининемия. У большинства больных определяются признаки поражения нервной системы, возможны нарушение сознания, развитие энцефалита. В гемограмме регистрируются лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения [8, 14, 20, 21].

Могут быть варианты течения болезни с лихорадкой, диареей и отсутствием признаков поражения органов дыхания [6, 8, 20, 21].

Прогноз заболевания неблагоприятный. Летальность – 50-80% на второй неделе болезни [1, 6, 8, 14].

Диагностика. Предварительный диагноз гриппа А (H5N1) может быть поставлен на основании следующих данных эпидемиологического анамнеза и клинических проявлений: высокая лихорадка в сочетании с затрудненным дыханием, кашлем, диареей, наличие сообщений о вспышках гриппа А (H5N1) в регионе проживания больного, среди популяции птиц и животных или в случаях смерти домашней птицы. Для постановки предварительного диагноза имеют значение сведения, указывающие на контакт (в пределах инкубационного периода до 7 дней) с больным, у которого подтверждено инфицирование вирусом А (H5N1) или с больным острым респираторным заболеванием неясной этиологии, в том числе закончившимся летально, указания на выезд в страну или на территорию, где имеются сообщения о неблагополучной эпидемиологической и эпизоотической обстановке по гриппу; наличие профессионального риска инфицирования [8, 20].

Лабораторное обследование больных с острыми респираторными инфекциями включает применение методов изоляции вирусов, индикацию вирусных антигенов в материале от больного и выявление специфических антител в сыворотке крови в острой фазе инфекции и стадии реконвалесценции [20, 21].

Лечение. Вирусы А (H5N1), выделенные в Таиланде и во Вьетнаме, продемонстрировали высокий уровень резистентности к амантадину и ремантадину, в то же время оставаясь чувствительными к ингибиторам нейраминидазы [8, 13, 16, 17]. Проведенные в последнее время исследования *in vitro* и *in vivo* на модели гриппа А (H5N1) у мышей показали, что по сравнению со штаммами вируса, полученными в 1997 году, штаммы, выделенные в 2004 году для получения сопоставимого результата, требовали применения более высоких доз осельтамивира (тамифлю) и в течение более длительного промежутка времени (8 дней) [5, 11]. Во время вспышек птичьего гриппа большинству пациентов назначались антибиотики широкого спектра действия, противовирусные препараты, иногда в сочетании с глюкокортикоидами [5, 13]. При этом особое значение имеет время начала лечения. Так, начало терапии в поздние сроки заболевания существенно не влияет на уровень летальности.

Наиболее полно спектр основных лечебных мероприятий при «птичьем гриппе»

отражают рекомендации ВОЗ [6, 20, 21]. При подозрении на грипп, вызванный вирусом типа А (H5N1), пациента следует госпитализировать с соблюдением всех мер инфекционного контроля с целью недопущения внутрибольничного распространения инфекции [20]. Для идентификации заболевания и выделения вируса должны быть собраны биологические образцы, причем в возможно более ранние сроки.

В качестве специфической противовирусной терапии к настоящему времени одобрен только один препарат – осельтамивир [8, 10, 11, 16, 22, 23]. Назначение его должно осуществляться по возможности в первые 48 часов от начала заболевания. Оптимальная доза и длительность курса не определены: на сегодняшний день рекомендуется применять препараты в одобренных дозировках. Не следует прибегать к помощи амантадина и ремантадина, поскольку вирус А (H5N1) продемонстрировал очень высокий уровень резистентности к обоим препаратам [6, 8, 16, 22, 23]. Дальнейшие лечебные мероприятия следует осуществлять с учетом актуального клинического состояния пациента. Объем оксигенотерапии должен быть определен, исходя из результатов постоянного мониторинга сатурации крови кислородом. При подозрении на бактериальную суперинфекцию необходимо прибегать к внутривенному введению антибиотиков широкого спектра действия [10].

С целью минимизации риска развития синдрома Рейе у лиц моложе 18 лет следует избегать назначения салицилатов (аспирина) как жаропонижающих средств [3, 9, 10]. Приемлемой альтернативой в подобной клинической ситуации могут быть парацетамол или ибупрофен, назначаемые перорально или в суппозиториях [14]. Применение глюкокортикоидов не является обоснованным и может производиться только в рамках клинического исследования, поскольку характер иммунного ответа при вирусе типа А (H5N1) требует уточнения [1, 3].

В заключение хотим акцентировать внимание на том, что при современной эпидемической ситуации, характеризующейся одновременной циркуляцией двух типов вируса гриппа – А и В, а также появлением новых вариантов вируса гриппа, важное значение приобретает этиологический надзор за гриппом, поиск новых противовирусных препаратов, разработка новых актуальных гриппозных вакцин и эффективных схем лечения и профилактики гриппозной инфекции.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: Руководство для врачей М, ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 186 с.
2. Литвинова О.М., Смородинцев Е.А., Деева Э.Г. и др. Этиология современного гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2001. - № 1. – С. 5-9.
3. Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г. Грипп // Лечащий врач. – 2007. - №9. –С. 54-60.
4. Юшук Н.Д., Ахмедов Д.Р., Мартынов Ю.В., Кулагина М.Г. Грипп птиц у человека: угроза пандемии (этиология, эпидемиология, клиника, дифференциальная диагностика, лечение и профилактика): - М: Медицина, 2007. - 70 с.
5. Хунафина Д.Х., Туйгунов, Галеев Р.Ф., Иванов А.Н., Хазиев Г.З. Рекомендации по профилактике гриппа человека и птиц в Башкортостане. – Уфа: Гилем, 2006. – 28 с.
6. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A (H5N1). *Engl.J.Med.*2005; 353: 1374-1385.
7. Chan P.K. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997 // *Clin. Infect. Dis.* 2002; 34: 2: 58-64.
8. Calfee D.P., Hayden F.G. New approaches to influenza chemotherapy: neuraminidase inhibitors // *Drugs.* 1998; 56: 537-553.
9. CDC. Antiviral Agents for Influenza: Background information for clinicians. Available at: // [www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm/](http://www.cdc.gov/flu/professionals/antiviralback.htm/)
10. Izurieta H.S., Thompson W.W., Kramarz P. et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children // *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 232-9.
11. Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza // *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 1336-1343.
12. Hien T. T., Liem N.T., Dung N.T. et al. Avian Influenza A (H5N1) in 10 Patients in Vietnam // *N.Engl.J.Med.* 2005; 350: 1179-1188.
13. Li K.S., Guan Y., Wang J. et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia // *Nature.* 2004; 430: 209. Oxford J.S., Lambkin R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy // *Drug. Discovery. Today.* 1998; 3: 448-456.
14. McGeer A., Siddigi N., Green K., Low D. Outcomes of influenza requiring hospital admission in Ontario, Canada. ICAAC, San Francisco, 2006.
15. Osterholm M.T. Preparing for the next pandemic // *New. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol.352. – P. 1839-1842.
16. Oxford J.S., Lambkin R. Targeting influenza virus neuraminidase – a new strategy for antiviral therapy // *Drug. Discovery. Today.* 1998; 3: 448-456.
17. Roche Laboratories, Inc. Tami-flu™ (oseltamivir phosphate) capsules. Nutley, NJ: Roche Laboratories Inc., 1999.
18. Samuel C.E. Antiviral actions of interferons. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001. – 14: 4: 778-809.
19. Sen G.C. Viruses and interferons // *Ann. Rev Microbiol.* – 2001; 55: 255-281.
20. Ungchusak K. Auewarakul P., Dowell S.F. et al. Probable Person-to-Person Transmission of Avian Influenza A (H5N1) // *New. Eng. J. Med.* – 2005; 352: 5: 333-340.
21. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1) / February 20 2004/ Available at: /[www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/)
22. World Health Organization. WHO guidelines for the use of seasonal influenza vaccine in humans at risk of H5N1 infection. January 30, 2004. available at: // [www.who.int/csr/disease/avian\\_influenza/guidelines/seasonal\\_vaccine/](http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/seasonal_vaccine/)
23. Yen H.L., Monto A.S., Webster R.G., Govorkova E.A. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic a/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice // *J.Infect.Dis.*2005;192: 665.