

ПТИЧИЙ ГРИПП: ТИПИЧНАЯ ЭМЕРДЖЕНТНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Профессор В.П. МАЛЫЙ, доцент А.К. ПОЛУКЧИ

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены данные о птичьей гриппе, его этиологии, особенностях эпизоотологии, эпидемиологии, клиники у людей и птиц. Показаны особенности диагностики заболевания. Рассмотрены возможности возникновения новой пандемии гриппа.

В последние годы появились сведения об активизации циркуляции среди животных гриппозных вирусов реассортантов, к которым принадлежит и вирус птичьего гриппа (ВПГ). Особую тревогу вызывают локальные вспышки заболевания с тяжелым течением и смертельными исходами во Вьетнаме и других странах Юго-Восточной Азии, вызванные вирусами птичьего гриппа А (H5N1). ВПГ на основании реассортации птичьих и человеческих генов вирусов способен трансформироваться в антропонозный грипп, что, по прогнозам, может привести к возникновению нового пандемического штамма возбудителя. Это побуждает специалистов к поискам мероприятий, которые смогли бы защитить человеческую популяцию от нависшей угрозы [1–4].

Птичий грипп является типичной эмерджентной (непредсказуемой) инфекцией [4]. Возникшая ситуация представляет собой особое явление в эпидемиологии, нуждающееся в глубоком эволюционно-экологическом анализе и теоретической интерпретации.

Этиология. Вирусы гриппа, которые могут инфицировать птиц, называют «вирусами птичьего гриппа». Птицы являются природными хозяевами всех известных вирусов гриппа типа А. Эти вирусы способны

инфицировать несколько видов животных, включая свиней, лошадей, тюленей и китов. В 1955 г. Schafer идентифицировал возбудителя птичьего гриппа типа А (H7N7) семейства Orthomyxoviridae. Считалось, что ВПГ обычно не передается человеку прямо от птиц и тем более не циркулирует среди людей, но в последние годы это утверждение пошатнулось [5, 6].

Общеизвестно, что вирус гриппа А может быть разделен на субтипы на основании поверхностных протеинов — гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N). Всего известно 15 субтипов H и 9 субтипов N (табл. 1). Однако из 135 пар комбинаций в природе встречаются только 46, и только 22–25 из них найдены среди вирусов гриппа, идентифицированных в популяции птиц [7–9].

Существует возможность генетического обмена между птичьими и человеческими вирусами гриппа в результате реассортации возбудителя. Одновременная циркуляция того и другого вируса создает реальную опасность рекомбинации между их генами и появления нового пандемического штамма. При этом новый вирус приобретает от человеческого способность передаваться человеку (трансмиссивность), а от птичьего — высокую патогенность [5, 10].

Таблица 1

Некоторые представители ВПГ

H	Название штамма	Антигенная формула	N	Название штамма	Антигенная формула
H1	A/Duck/Alberta/35/76	H1N1	N1	A/Chicken/Scotland/59	H5N1
H2	A/Duck/Germany/— 215/73	H2N3	N2	A/Turkey/Massachusetts/374/65	H6N2
H3	A/Duck/Ukraine/1 /63	H3N8	N3	A/Tern/South Africa/61	H5N3
H4	A/Duck/Czechoslovakia/56	H4N6	N4	A/Turkey/Ontario/6118/68	H8N4
H5	A/Hong Kong/156/97	H5N3	N5	A/Shearwater/ Australia/1 /72	H6N5
	A/Tern/South Africa/61				
H6	A/Turkey/Massachusetts/65	H6N2	N6	A/Duck/Czechoslovakia/56	H4N6
H7	A/Fowl plague virus /Dutch/27	H7N7	N7	A/Fowl plague virus/Dutch/27	H7N7
H8	A/Turkey/Ontario/6113/68	H8N4	N8	A/Duck/Ukraine/1/63	H3N8
H9	A/Turkey/Wisconsin/1 /66	H9N2	N9	A/Duck/Memphis/546/74	H11N9
H10	A/Chicken/Germany/N/49	H10N7			
H11	A/Duck/England/56	H11N6			
H12	A/Duck/Alberta/60/76	H12N5			
H13	A/Gull/Maryland/704/77	H13N6			
H14	A/Duck/Gurjev/263/82	H14N?			
H15	A/Duck/Australia/341/83	H15N?			

Это означает, что когда два вируса инфицируют одни и те же клетки, вирусные поколения могут получить наборы геномных РНК-сегментов, имеющих рекомбинации РНК-сегментов обоих родительских вирусов. Теоретическое число комбинаций, которые могут сформировать полный РНК-геном при конкурентной инфекции, составляет 2256 [11]. Однако лишь немногие вирусы-реасортанты имеют правильное сочетание генов, необходимое для эффективной репродукции в природных условиях.

Известно, что возбудители пандемий 1957 г. (А/Н2N2) и 1968 г. (А/Н3N2) возникали как результат генетического обмена между птичьими и человеческими вирусами гриппа. Три гена у вируса «азиатского гриппа» Н2N2 (НА, NA и PB1) и два «гонконгского гриппа» Н3N2 (НА и PB1) происходят от ВПГ, а остальные от человеческого. Генетические и биологические исследования подтверждают, что свиньи также могут быть «сосудом» для образования нового реасортанта вируса гриппа, аналогичного пандемическим вирусам 1957 и 1968 гг. [12].

При этом только три субтипа Н (Н1, Н2, Н3) и N (N1, N2, N8) широко циркулировали или циркулируют среди людей. Возбудители гриппа у людей в соответствии с классификацией по серотипу А приведены в табл. 2 [2, 13].

Таблица 2

Возбудители гриппа у человека

Серотип вируса А	Начало циркуляции, г.	Окончание циркуляции, г.
A2(H2N2)	1889	1900
A3(H3N2)	1900	1918
A1(H1N1)	1908	1918
A0(Hsw1N1)	1918	1928
A*(H3N8)	1918(?)	1928(?)
A0(H0N1)	1929	1946
A1(H1N1)	1946	1957
A2(H2N2)	1957	1968
A2(H3N2)	1968	По настоящее время
A1 (H1N1)	1977	То же

* реасортант серотипа А.

Анализируя представленные данные, можно сделать вывод, что пандемические вирусы сменяют и вытесняют один другого в последовательности: А2(Н2N2) — А3(Н3N2) — А1(Н1N1). Поэтому вероятным этиологическим агентом будущей пандемии должен был бы стать вирус А2(Н2N2). Но ее развитие (за счет общей нейраминидазы N2) сдерживает вирус А3(Н3N2), продолжающий циркулировать уже свыше 35 лет. Вероятно, поэтому в образовавшуюся экологическую нишу «пытается попасть» ВПГ Н5N1. Но ученые считают, что развитие пандемии птичьего гриппа, обусловленной Н5N1, частично сдерживает вирус А1(Н1N1), который также широко циркулирует в человеческой популяции уже более 25 лет. Н1N1 имеет схожую с Н5N1 нейраминидазу, в результате чего формирует частичный иммунитет к нему [11].

ВПГ Н5N1 постоянно меняется. Об этом свидетельствуют следующие отличительные черты вируса

образца 2004–2005 гг. от образца 1997–2003 гг. [10, 11]:

вирус стал более вирулентным, что свидетельствует о его мутации;

вирус перешел межвидовой барьер между птицами и человеком;

вирус поражает в основном детей;

источник инфицирования и пути распространения вируса не определены, что делает ситуацию практически не контролируемой;

Эпизоотология и эпидемиология. В большинстве случаев эмерджентные инфекции имеют зооантропонозный характер, т.е. в природных условиях являются общими для людей и животных. Реальной, практически значимой причиной возникновения эмерджентных ситуаций стали непредсказуемые изменения взаимосвязей в системе хозяин — инфекционный агент — среда. Главным образом, это вовлечение в паразитарные системы новых восприимчивых контингентов (люди и домашние животные), вследствие которого происходит распространение инфекции из природных резервуаров. В таком контексте ситуация с птичьим гриппом человека в Юго-Восточной Азии является типичным примером эмерджентности инфекции, обусловленной переходом известного возбудителя на нового хозяина [4].

Птицы играют особую роль в сохранении и распространении вирусов серотипов А, поскольку все субтипы Н выявлены среди диких птиц, которые считаются природными хозяевами вирусов гриппа А [5, 6].

Птичий грипп обычно не вызывает заболевания среди диких птиц, однако у домашних отмечают тяжелый, часто генерализованный процесс и гибель. ВПГ, как правило, не инфицирует человека, однако с 1997 г. постоянно отмечаются случаи заболевания и даже гибели людей во время вспышек этого заболевания среди домашних птиц в 1997–1999 и 2003–2004 гг. Ранее полагали, что человек является конечным звеном в передаче ВПГ, но в последние годы зафиксировано несколько случаев передачи вируса от человека к человеку [14–16].

Считается, что первичным резервуаром вирусов гриппа являются различные перелетные птицы, которые принадлежат к отрядам *Anseriformes* (дикие утки и гуси) и *Charadriiformes* (цапли, ржанки и крачки). С 1961 г. и по настоящее время ВПГ был выделен у 90 представителей из 12 отрядов в Северной Америке, Европе, Индии, Японии, Южной Африке и Австралии, в том числе из имеющихся 149 видов птиц у 40, принадлежащих к отряду *Anseriformes*. При этом у них не было отмечено никаких признаков заболевания, ассоциируемого с инфекцией ВПГ. Подобная ситуация наблюдалась и не менее чем у 20 видов птиц из отряда *Charadriiformes*. Последние распространены по всему миру и в основном представлены видами, мигрирующими по долготе на далекие расстояния. Другие виды птиц не представляют интереса как долгосрочные резервуары ВПГ [6].

Известны четыре главных пути миграции птиц, перелетающих на значительное расстояние и пересекающих территорию СНГ (указано с запада к востоку) [6]: восточно-африканский—евразийский; цен-

трально-азиатский—индийский; восточно-азиатский—австралийский; западно-тихоокеанский.

Основной путь миграции для Украины — восточно-африканский—евразийский, но он не имеет существенного эпидемического значения. Наибольшее значение имеют центрально-азиатский—индийский и восточно-азиатский—австралийский, потому что они включают перелеты из Сибири через Киргизию в Малайзию и в Гонконг, Китай через Западную Сибирь [12].

Изучение вирусов у разных видов птиц показало, что в Евразии и Америке они эволюционировали независимо друг от друга. Таким образом, миграция между этими двумя континентами (широтная миграция) практически не играет роли в трансмиссии вируса гриппа, в то время как птицы, мигрирующие по долготе, очевидно, вносят решающий вклад в продолжающийся процесс эволюции вируса гриппа [8].

Водные птицы служат резервуаром всех пятнадцати подтипов вируса гриппа А. У диких уток вирус гриппа размножается главным образом в клетках, выстилающих желудочно-кишечный тракт. При этом никаких клинических признаков заболевания вирус не вызывает даже в высоких концентрациях, но он выделяется с фекалиями. ВПГ выделяли из свежих фекальных масс птиц, а также из водоемов. Водоплавающие мигрирующие птицы (чаще всего дикие утки) являются природными хозяевами вируса гриппа, переносят его в кишечнике и выделяют в окружающую среду со слюной, респираторным и фекальным материалом. Сроки выделения вируса птицами в среднем составляют около 10 дней. Наиболее частый механизм распространения вируса среди птиц — фекально-оральный [17]. ВПГ могут долго сохраняться в фекалиях диких птиц, водной среде, особенно при низкой температуре (до 4 дней при $t = 22^{\circ}\text{C}$ и до 30 дней при $t = 0^{\circ}\text{C}$) [5].

По последним данным ВОЗ, симптомокомплекс гриппа у домашних птиц широко варьирует в зависимости от штамма вируса и вида птиц. Домашние утки могут выполнять роль «тихого резервуара» ВПГ, в том числе и H5N1. У кур единственным проявлением птичьего гриппа может быть снижение яйценоскости. Но в большинстве случаев инфицирование подобными вирусами гриппа А (например, некоторые штаммы H5 и H7) вызывает тяжелые формы болезни (диарея, воспаление мозга) и гибель среди некоторых видов диких и особенно домашних птиц, таких как куры и индейки [5].

Авирулентная природа инфекции уток и болотных птиц может быть результатом адаптации в течение нескольких сотен лет к данному хозяину. Таким образом, сформировался природный резервуар, обеспечивающий бессмертие вируса гриппа, а следовательно, утки и болотные птицы несомненно играют важную роль в природной истории вирусов гриппа. К настоящему времени зарегистрировано участие ВПГ в эпидемиях гриппа у таких млекопитающих, как котика, киты, свиньи, норки и лошади. Случаи переноса ВПГ в популяцию свиней были отмечены в 1970, 1996 и 2004 гг. [18]. Поскольку свиньи способны болеть как птичьим, так и человеческим гриппом, появ-

ляется еще одна возможность для преодоления вирусом межвидового барьера.

Авирулентный вирус, постоянно циркулируя в природе среди диких водоплавающих птиц, может стать высокопатогенным и для домашних в результате циркуляции среди кур. Это явление наблюдалось в 1983–1984 гг. в США, когда авирулентный штамм в результате мутаций приобрел высокую патогенность и вызвал гибель 17 млн домашних птиц (90% летальность) [19].

В мае 2001 г. вирус гриппа А субтипа H5N1 был выделен из мяса уток, импортированных в Северную Корею из Китая. Несмотря на то, что этот изолят не был настолько патогенным, как вирус 1997 г., сам факт выделения высокопатогенного вируса гриппа H5N1 от домашней птицы говорит о продолжающейся циркуляции вируса в Китае. Эта ситуация несет в себе риск переноса ВПГ от птиц к человеку. Перманентная циркуляция ВПГ типов H5N1 и H9N2, преодолевших видовой барьер от птиц к человеку, потенциально может вызывать пандемию среди людей. Однако, несмотря на то, что ВПГ имеет некоторые признаки пандемического вируса, он пока еще не обладает главным и необходимым для возникновения пандемии условием — способностью быстро распространяться среди популяции людей [6, 20].

Птичий вирус трудно остановить, поскольку с момента последней вспышки в Гонконге в 1997 и 2003 г. произошла его мутация. Мигрирующие птицы могут распространять возбудитель-мутант. Этот факт подтверждает обнаружение погибшего в Гонконге от этого возбудителя обычного сокола (сапсана) [11].

В отличие от вируса 1997 и 2003 гг., вирус H5N1 2004 г. стал еще более вирулентным, о чем свидетельствует необычайно большое количество погибшей домашней птицы. Это увеличивает риск заболевания среди людей. Необходимо обратить внимание и на опасность замороженного (охлажденного) мяса домашних птиц, поскольку вирус H5N1 может сохраняться в течение многих лет при температуре ниже -70°C . Однако он уничтожается при правильном приготовлении мяса [5].

ВПГ первично распространяется с перелетными птицами. Известно, что главными факторами распространения птичьего гриппа между фермами являются люди и оборудование. В 1997 г. вспышку в Гонконге удалось локализовать благодаря тому, что там было уничтожено все поголовье домашних птиц. В настоящее время вирус распространился среди домашних птиц по всей Восточной Азии, поэтому локализовать вспышку стало уже намного сложнее [2, 10].

Считается, что основными путями инфицирования человека являются фекально-оральный, воздушно-капельный и капельно-пылевой. Чаще всего инфицирование происходит при ощипывании птицы, разделке тушки. Именно поэтому среди заболевших преобладали лица, связанные с птицеводством [10].

Почти все случаи заболеваний птичьим гриппом были зарегистрированы в Юго-Восточной Азии. К особенностям жизнедеятельности населения стран этого региона, способствующим эпидемиологическим

проявлениям эпизоотического процесса, относятся следующие [13]:

высокая плотность расселения людей и домашних животных;

«многоэтажное размещение» в жилых и производственных помещениях (соответственно снизу — вверх: свиньи, люди, птицы);

неконтролируемое применение антибиотиков и гормонов в промышленном птицеводстве и свиноводстве;

большое количество людей с иммунодефицитом (ранний возраст, белковое голодание и т. п.);

преобладание лиц с В(III) группой крови;

причастность к этим регионам главных путей миграции птиц.

По сравнению с предыдущими вспышками, эпидемия птичьего гриппа 2004–2006 гг. может охватить намного большее количество ферм. Возможна трансмиссия вируса через Азию, потому что не контролируются факторы, вызывающие распространение вируса. ВОЗ отмечает, что почти одновременно вспышки птичьего гриппа были зарегистрированы в Японии, Северной Корее, Вьетнаме, Таиланде, Индонезии и Камбодже, а теперь и в России, Казахстане, Греции, Турции, Румынии, Хорватии и, к сожалению, в Украине. Существует опасность, что этот новый вирулентный штамм ВПГ может поразить весь мир [10].

Координатор ООН по контролю за эпидемией птичьего гриппа Дэвид Набарро отметил, что число жертв птичьего гриппа среди людей может составить от 5 до 150 млн. Их количество будет зависеть от того, где начинается эпидемия, как быстро о ней узнают, как с ней будут бороться правительства. Еще более пессимистические прогнозы делает Center for Disease Control and Prevention (CDC) в Атланте (США). Он прогнозирует, что 2006 г. может стать годом эпидемии птичьего гриппа (из семейства Н1) среди людей. Было также отмечено, что опасность инфицирования человека достаточно высока, уровень смертности может достигнуть 72%. Следует отметить, что «азиатский» вирус Н5N1 способен поражать даже кошек и собак [10].

По критериям ВОЗ, новой пандемии гриппа свойственны три периода и шесть фаз [10].

Первый период получил название «межэпидемического». Он проходит две фазы.

В фазе 1 в популяции людей не выявляются новые подтипы вируса гриппа, но подтип, который вызывал заболевания у людей, может циркулировать у животных или птиц. В этом случае риск заболевания или инфицирования человека считается низким.

В фазе 2 новые подтипы вируса гриппа у людей также не выявляются, однако подтип этого возбудителя широко циркулирует среди животных. При этом существует риск заболеваний среди людей.

Второй период называется «периодом угрозы пандемии» и делится на три фазы. Для фазы 3 характерно выявление случаев гриппа у человека, вызванных подтипом вируса гриппа Н5N1, однако его передача от одного лица к другому отсутствует, хотя изредка может иметь место, в частности при близких контактах. Фаза 4 характеризуется формированием небольших

групп и ограниченным распространением вируса от человека к человеку. В фазе 5 увеличиваются группы инфицированных лиц, однако циркуляция вируса гриппа ограничена, хотя способность к распространению его среди людей значительно возрастает (существенный риск возникновения пандемии).

Третий период — период пандемии, имеет лишь одну фазу, для которой характерны интенсивное распространение и поддержание на высоком уровне заболеваемости гриппом среди населения регионов, ряда стран, континента, всей планеты.

Анализируя современную ситуацию по птичьему гриппу Н5N1, можно допустить наличие второго периода 3-й фазы пандемии.

Патогенез птичьего гриппа изучался на мышах, поскольку это одна из тех моделей, которые наиболее широко применяются для исследования патогенеза вирусов у млекопитающих. В качестве альтернативы предлагается изучать ВПГ на хорьках, для которых он также является патогенным [11].

Изучение патогенности птичьих и человеческих изолятов вируса Н5N1 из Гонконга на 6–8-недельных мышах BALB/с показало, что как птичьих, так и человеческие изоляты вызывали у них заболевание, характеризовавшееся гипотермией, быстрой потерей массы и смертью (75–100%) на 6–8-й день после инфицирования. Изолят A/tk/England/91 (Н5N1) вызывал заболевание средней тяжести. Все животные, кроме одного, выздоровели. Инфекция привела к поражению как верхних, так и нижних отделов респираторного тракта. Наиболее часто вирус вызывал некроз эпителия носа, трахеи, бронхов и бронхиол с сопутствующим воспалением. Наиболее серьезное и значительное поражение наблюдалось в легких [11]. По данным специалистов из Гонконгского университета, выделенный в 2004 г. ВПГ Н5N1 отличается от других штаммов тем, что в ответ на попадание и размножение вируса в результате иммунной реакции в ткани легких происходит резкий рост уровня провоспалительных цитокинов. Это и становится смертельным для пациентов [10]. Цитокины быстро заполняют инфицированную ткань легких и происходит так называемый «цитокиновый шторм», вызывающий гибель пациентов. В исследовании также говорится, что в случае возникновения пандемии вирус Н5N1 может поразить не столько молодых и здоровых, сколько пожилых, но еще бодрых и достаточно работоспособных людей (так называемых «young adults») и детей. Кроме того, было показано, что одним из факторов патогенеза болезни является деструктивное действие на иммунную систему вируса Н5N1 [10].

Случаи птичьего гриппа у людей. В мае 1997 г. у 3-летнего мальчика в Гонконге возникли лихорадка, язвы в горле и кашель. Болезнь продолжалась около 2 недель, и ребенок умер от пневмонии. Из трахеальной жидкости был выделен вирус гриппа А, но он не мог быть типирован стандартными реагентами, что вынудило думать о новом штамме. В августе 1997 г. три лаборатории, независимо одна от другой, идентифицировали этот вирус как штамм нового для людей гриппа А (Н5N1). До заболевания ребенок имел контакт с инфицированными курами. Таким образом,

это был первый документально подтвержденный случай инфекции у человека, вызванной вирусом А птичьего гриппа H5N1. Далее инфекция этим вирусом была подтверждена у 17 других пациентов в возрасте от 2 до 60 лет. До января 1998 г. шестеро людей (1 ребенок и 5 взрослых) умерли от этой болезни. Прямых доказательств передачи вируса от человека к человеку не существовало: все инфицированные (даже те, кто проживали вместе в одной комнате) имели контакт с инфицированной птицей. Для ликвидации вспышки было уничтожено 1,5 млн кур. Ученые определили, что вирус распространился непосредственно от птиц к человеку, хотя не исключалась возможность переноса и от человека к человеку [15, 16, 21].

1999 г.— вспышка в Гонконге, ВПГ А (H9N2) инфицировал двух детей. Оба ребенка выздоровели, других случаев заболевания зарегистрировано не было. Исследования показали, что источником инфекции стала домашняя птица, от которой вирус прямо перешел человеку. Однако возможность передачи вируса от человека к человеку полностью не исключалась. Кроме того, сообщалось о нескольких случаях инфицирования вирусом H9N2 среди людей в материковой части Китая в 1998–1999 гг. [11].

2003 г.— два случая инфекции птичьего гриппа H5N1 произошли в гонконгской семье, приехавшей из Китая. Один человек погиб, другой выздоровел. Где и как произошло заражение, не установлено. Родственник этой семьи погиб от респираторного заболевания в Китае, но тестирование случая проведено не было. О других случаях заболевания не сообщалось [11].

2003 г.— случаи инфекции ВПГ H7N7 среди рабочих птицеферм и членов их семей в Нидерландах. В ходе вспышки птичьего гриппа среди домашних птиц вирус был выявлен у 86 человек, инфицировавшихся от зараженной птицы, и 3 членов их семей. Симптомы чаще всего ограничивались инфекцией глаз с некоторыми симптомами респираторного заболевания, но один пациент погиб (ветеринар, посещавший пораженную ферму) [14].

2003 г., ноябрь — случай заболевания птичьим гриппом H7N2 в США, зарегистрирован в Нью-Йорке. Больной в тяжелом состоянии с респираторной симптоматикой был госпитализирован в клинику и длительное время находился на стационарном лечении. Установить обстоятельства инфицирования не удалось [10].

2003 г.— подтвержденная инфекция ВПГ H9N2 у ребенка в Гонконге. Ребенок был госпитализирован и выздоровел [10].

2004 г., февраль — в Канаде выявлены два случая заболевания птичьим гриппом, которые были вызваны подтипом H7N3. Пациенты принимали участие в ликвидации вспышки птичьего гриппа среди домашних птиц на ферме в Британской Колумбии. Клинически болезнь проявилась конъюнктивитом и легкой гриппоподобной симптоматикой [10].

С декабря 2003 г.— вспышки птичьего гриппа H5N1 среди людей в Юго-Восточной Азии. На декабрь 2005 г. в странах этого региона погибло 68 человек [10].

Таким образом, заболевание среди людей вызывали ВПГ H5N1, H9N2, H7N7, H7N2, H7N3, но летальные случаи были зарегистрированы только при инфицировании штаммами H5N1 (68 случаев) и H7N7 (1 случай). Именно поэтому широкая циркуляция вируса H5N1 вызывает наибольшую обеспокоенность [10].

Клиника. Признаки птичьего гриппа у человека варьируют от типичных гриппоподобных симптомов (лихорадка, респираторный и катаральный синдромы) до конъюнктивита, пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома и других тяжелых, угрожающих жизни поражений. Чаще всего у человека заболевание начинается как обычный грипп и первые 2–6 дней клинически протекает с типичными симптомами: лихорадка, кашель, конъюнктивит, ощущение «царапания» за грудиной, боли в мышцах, головная боль. После этого происходит ухудшение общего состояния из-за развития осложнений: пневмонии и респираторного дистресс-синдрома, сердечной недостаточности, нефрита, гепатита, гематологических нарушений (лейко- и лимфопения), явлений гастроэнтерита. Частота осложнений выше, чем при «обычном гриппе», который вызывается антигенными вариантами человеческих вирусов А(H1N1) или А(H3N2). Отмеченные осложнения связывают с большими вирулентностью и тропизмом вирусов H5N1 по сравнению с человеческими, но пока еще доказательств репликации ВПГ снаружи респираторного тракта нет [7, 10, 13].

Диагностика. Согласно рекомендациям ВОЗ, для диагностики птичьего гриппа у человека используются вирусологические и серологические методы [8].

Для выделения вируса применяют назофарингеальный секрет от больного, взятый не позже 3-го дня от начала заболевания. Материал можно сохранять при +4 °С, но не больше 3 суток. В любом другом случае секрет необходимо хранить при –70 °С. Сыворотка больного хранится до 7 суток со дня забора при +4 °С, а если дольше, то при –20 °С [5].

ВОЗ считает случай птичьего гриппа подтвержденным при получении одного и больше положительных результатов. Используются следующие диагностические методы [10]:

изоляция вируса на культуре клеток MDCK;
положительный RT-PCR (полимеразная цепная реакция в реальном времени) со специфическими нуклеотидными праймерами ВПГ. Эта реакция была предложена в 1995 г. для быстрого определения ВПГ H5 и N1 вируса А/H5N1. В дальнейшем был разработан простой молекулярный метод быстрого генотипирования;

положительный иммунофлюоресцентный тест с H5 при использовании моноклональных антител — H5;

положительная реакция торможения геммагглютинации (РТГА) с H5-специфической антисывороткой; четырехкратный рост титра H5-специфических антител в парных серологических пробах;

положительный специфический непрямой ELISA (иммуноферментный анализ).

Было показано, что высокопатогенные нейротропные варианты ВПГ H5N1 могут быть быстро выделены на мышах. Чувствительность и специфичность этих методов значительно увеличивалась в сочетании с исследованием сыворотки в вестерн-блоте. Максимальная чувствительность 80% и специфичность 96% при определении анти-H5-антител у взрослых в возрасте от 18 до 59 лет была достигнута при применении микронейтрализации в сочетании с вестерн-блотом, а максимальная чувствительность 100% и специфичность 100% при определении анти-H5-антител в сыворотке достигалась при применении ELISA + вестерн-блот [8, 11].

Лечение. Необходимо отметить, что изолированные во Вьетнаме в 2003–2004 гг. штаммы вируса H5N1 имеют высокую резистентность к традиционным противогриппозным препаратам — ремантадину и амантадину, в результате мутации в М-гене [3, 10]. В качестве противовирусного препарата в этом случае специалисты рекомендуют применять ингибитор нейраминидазы озельтамивир (тамифлю) по 0,075 г 2 раза в сутки в течение 5 суток [11]. Кроме того, в эксперименте на животных была установлена эффективность занамизира при лечении птичьего гриппа H5N1 [10]. Но проведенные исследования свидетельствуют о реальной возможности развития резистентности ВПГ к указанным препаратам, и они могут стать неэффективными [10]. Другие ВПГ чувствительны к амантадину и ремантадину, которые используются в терапии человеческого гриппа [10, 11]. Патогенетическая и симптоматическая терапия полностью отождествляется с применяемой при «обычном» (антропонозном) гриппе [11].

Профилактика. Сразу же после вспышек 1997–1999 гг. стало понятными, что вакцинация людей может предупреждать заболевание птичьим гриппом и сохранять жизнь. Начались поиски вакцины против ВПГ. Поскольку неадаптированный H5N1 вирус является патогенным для мышей, именно эти животные были использованы как модель иммунной системы млекопитающих для исследования летальной инфекции птичьего гриппа [11].

Производство вакцины против вируса H5N1 на системе куриных эмбрионов невозможно из-за гибели куриных эмбрионов при заражении [9]. Для разработки вакцины на основе цельного вируса использовался авирулентный штамм H5N4, который был выделен от мигрирующих уток, а также вирус H5N1 и авирулентный рекомбинантный вирус H5N1. Защита животных от инфекции достигала 70% [22]. Эти результаты свидетельствуют о том, что в случае пандемии возможно использование антигенсвязывающих, но не патогенных вирусов гриппа для создания вакцины. В средствах массовой информации имеется много сообщений об апробации вакцины против ВПГ в некоторых странах. Применение современных противогриппозных вакцин, содержащих антигены вируса H1N1, формирует частичный иммунитет к вирусу H5N1 благодаря близкому типу нейраминидазы N1 [11]. В связи с этим для профилактики птичьего гриппа целесообразно применение «обычных» вакцин, поскольку пока отсутствуют более специфические вакцины. Для экстренной профилактики рекомендуется использовать озельтамивир (тамифлю) по 0,075 г один раз в день в течение 7–10 дней [11].

Литература

1. Гендон Ю.З. Анализ активности гриппа в эпидемический сезон 2003/2004 гг. // Нов. вакцинопрофил. вакцинация (информ. бюл.).— 2004.— № 3.— С. 6.
2. Гавура В., Олексенко О. Деякі епідеміологічні закономірності тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS) і грипу // Ліки України.— 2005.— № 3.— С. 123–124.
3. Киселев О.И., Соминина А.А. Грипп птиц в странах Юго-Восточной Азии // Эпидемиол. и вакцинопрофил.— 2004.— № 1 (14).— С. 14–17.
4. Высокопатогенный вирус гриппа птиц, вызывающий заболевание у людей / В.В. Макаров, А.А. Воробьев, В.М. Бондаренко, Б.В. Боев // Журн. микробиол.— 2005.— № 3.— С. 105–109.
5. Хаджилова Т., Павлова Сл., Коцева Р. Рекомбинация на птичките и човешките грипни вируси като възможност за поява на нов пандемичен грипен вирус // Инфектология (Infectology).— 2005.— № 3.— С. 3–8.
6. Белов А.Б. Гипотезы сохранения вирусов гриппа в биосфере и современная эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в мире // Новые технологии в профилактике, диагностике, эпиднадзоре и лечении инфекционных заболеваний.— Н.-Новгород, 2004.— С. 51–57.
7. Murphy, B.R., Webster R. G. Orthomyxoviruses // Fields virology, 3rd ed. B. N. Fields, D. M. Knipe, P. M. Howley (ed.). Philadelphia: Uppincott-Raven, 1996.— P. 1397–1445.
8. WHO guidelines for the safe transport of infectious substances and diagnostic specimens (WHO, 1997).
9. Horimoto T., Kawaoka Y. Pandemic Threat Posed by Avian Influenza A Viruses // Clin Microbiol. Reviews.— 2001.— Vol. 14, № 1.— P. 131.
10. www.who.int/csr/disease/avianinfluenza/guidelines/humanspecimens/en.
11. www.Gripp.ru/fordocitors/articles.asp
12. Kawaoka Y., Krauss S., Webster R.G. Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics // J. Virol.— 1989.— Vol. 63.— P. 4603–4608.
13. Мельниченко П.И., Белов А.Б., Огарков П.И. К вопросу о вероятности пандемии зоонозного птичьего гриппа // Воен.-мед. журн.— 2005.— № 6.— С. 34–39.
14. Garten W., Klenk H.D. Understanding influenza virus pathogenicity // Trends Microbiol.— 1999.— Vol. 7.— S. 99–100.
15. Center for Disease Control and Prevention. Update. Isolation of avian influenza A (H5N1) viruses from humans-Hong Kong, 1997–1998 // Morb. Mortal. Weekly Rep.— 1998.— Vol. 46.— P. 1245–1247.
16. Human influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus / E.J. Claas, A.E. Osterhaus, R. Van Beek, J.C. De Jong et al. // Lancet.— 1998.— Vol. 351.— P. 472–477.
17. Diseases of poultry / Easterday B.C., Hinshaw V. S., Halvorson D.A. Influenza / Ed. M. Saif.— Iowa State University Press, Ames, 1997.— P. 583–605.
18. Molecular basis for the generation in pigs of influenza A vi-

- ruses with pandemic potential / T. Ito, J.S. Couceiro, S. Kelm et al. // J. Virol.— 1998.— Vol. 72.— P. 7367–7373.
19. *Eckroade R.J., Bachin L.A.S.* Avian influenza in Pennsylvania: the beginning // Proceedings of the Second International Symposium on Avian Influenza.— 1987.— P. 22–32.
20. *Бектемиров Т.А.* Птичий грипп и возможная пандемия // Новости вакцинопрофил. Вакцинация (Информ. бюл.).— 2004.— № 3.— С. 7–8.
21. *Shortridge K. F.* Characterization of avian H5N1 influenza viruses from poultry in Hong Kong // Virology.— 1998.— Vol. 252.— P. 331–342.
22. *Li S.Q., Klimov A., Subbarao K.* Recombinant influenza A vaccines for the pathogenic human A Hong Kong 97 H5N1 viruses // J. Infect. Dis.— 1999.— Vol. 179.— P. 1132–1138.

Поступила 16.12.2005

BIRD FLU: A TYPICAL EMERGENT INFECTION

V.P. Malyi, A.K. Polukchi

Summary

The data about bird flue, its etiology, peculiarities of epizootiology, epidemiology, clinical picture in humans and birds are presented. The features of the disease diagnosis are shown. The possibilities of a new flu pandemic are featured.