

© Ситник І.О., Андрейчин М.А., 2005
УДК 616.921.5-022.39(477)

І.О. Ситник, М.А. Андрейчин

ПРОБЛЕМА ПТАШИНОГО ГРИПУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

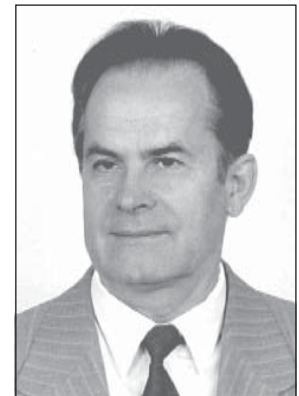
Представлено сучасні відомості про недавно відкриту інфекційну хворобу – пташиний грип. Висвітлено його походження, етіологію, епідеміологію, клінічні прояви, лабораторну діагностику, лікування, організацію протиепідемічних і профілактичних заходів. Розглянуто ризик захворювання людей, лікувальну ефективність противірусних хіміопрепаратів і перспективу вакцинації.

Історія та актуальність проблеми

Під терміном «пташиний грип» (син. «епідемічний грип птахів») розуміють інфекційну хворобу птахів, збудником якої є серотип А вірусу грипу. Вважають, що всі види птахів сприйнятливі до пташиного грипу, хоча деякі більшою мірою, ніж інші. Перебіг хвороби у них теж різний – від безсимптомного або зі зменшенням яйценосності та захворюванням дихальної системи до блискавичного, який призводить до швидкої загибелі птахів від системного ураження без якихось попередніх симптомів. Останній варіант відомий під назвою «високо заразного пташиного грипу». Захворювання виникає раптово, летальність досягає 100 %. Вперше спалах тяжкого пташиного грипу був зареєстрований в Італії у 1878 р. і отримав назву «пташина чума» [1]. Згодом (у 1955 р.) було встановлено, що ці захворювання спричинив вірус грипу типу А (саме цього збудника вдалось виділити із заморожених кусочків легень загиблої птиці). У диких птахів вперше вірус пташиного грипу А/Н5N1 вдалось виділити в 1961 р. у Південній Африці. Дуже швидко він поширився серед домашньої птиці, особливо курей. Епізоотія супроводжувалась летальністю курей, яка досягала 90-100 % [2].

Результатом епізоотій у пташиних популяціях є значні економічні втрати внаслідок знищення птахівничої галузі, що особливо відчутно для країн, котрі розвиваються, та для бідних сімей сільськогосподарських районів, для яких домашня птиця є важливим джерелом прибутку та їжі.

Під час епізоотії 1983-1984 рр. у США, причиною якої став вірус А/Н5N2, смертність спочатку



була низькою, але за 6 міс. вірус перетворився у високовірулентний штам, летальність від якого досягала 90 %. Для зупинки епізоотії було знищено 17 млн птахів, економічні втрати становили 65 млн доларів США.

Під час епізоотії 1999-2000 рр. в Італії слабковірулентний штам А/Н5N7 внаслідок мутацій протягом 9 міс. перетворився у високовірулентний вірус і став причиною загибелі та знищення близько 13 млн птахів [1, 3].

Для України актуальною була епізоотія 1963-1964 рр., коли на території ряду південних і східних областей, зокрема Харківської, Дніпропетровської, Запорізької, Херсонської, були масові епізоотії захворювання на грип водоплавної птиці [4].

За відсутності належних протиепідемічних заходів, епідемії можуть тривати протягом багатьох років. Так, епізоотію пташиного грипу, яка виникла в 1992 р. в Мексиці і була спричинена слабковірулентним штамом А/Н5N2, який згодом став високовірулентним, не вдалось припинити до 1995 р. Тому на сучасному етапі уряди країн, де реєструються спалахи пташиного грипу, вдаються до рішучих протиепізоотичних дій вже на початку епізоотій.

Випадки ураження людей пташиним грипом

Як правило, пташиний грип уражає організми птахів і свиней. Перше повідомлення про зара-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ження людей вірусом пташиного грипу з'явилося в 1997 р. з Гонконгу, коли штам А/Н5N1 обумовив тяжкі респіраторні інфекції 18 людей, 6 з яких померли. Захворювання виникали на тлі епізоотії тяжкого грипу, спричиненого тим же штамом серед домашніх птахів у Гонконгу.

З приводу цього проведено широкомасштабні дослідження, які підтвердили, що причиною зараження людей стали близькі контакти з живими інфікованими птахами. Джерелом збудника була заражена птиця з домашнього господарства (1 випадок) і куплена на ринку (17 випадків). Результати дослідження генетичних особливостей збудника показали, що вірус передався до людей безпосередньо від хворих птахів. Також були зафіксовані випадки зараження медичних працівників, проте захворювання мали легкий ступінь. Для ліквідації загрози пандемії протягом 3 днів у Гонконгу довелося знищити майже всю популяцію домашніх птахів (близько 1,5 млн).

У лютому 2003 р. у Гонконгу були знову зареєстровані 2 випадки зараження людини вірулентним штамом А/Н5N1, один зі смертельним вислідом.

Згодом стали реєструвати нові підтипи вірусу пташиного грипу, які призводили до захворювання людей. У лютому 2003 р. в Нідерландах виник спалах пташиного грипу, викликаний високовірулентним штамом А/Н7N7. Цей вірус став причиною смерті одного ветеринарного лікаря і спричинив легке захворювання ще у 83 людей.

Легкі недуги, спричинені вірусом А/Н9N9, були зареєстровані в дітей Гонконгу в 1999 р. (2 випадки) і в грудні 2003 р. (1 випадок).

Найбільше занепокоєння у працівників охорони здоров'я викликали випадки тяжкого респіраторного захворювання у людей на півночі В'єтнаму у 2004 р., коли лабораторні дослідження підтвердили роль вірусу А/Н5N1 в етіології хвороби [1, 3].

З липня 2005 р. захворювання домашніх птахів стали реєструватись у нашого сусіда – на території Російської Федерації. Після проведених лабораторних досліджень вдалось встановити, що причиною загибелі птахів став високовірулентний вірус грипу А/Н5N1, споріднений зі штамми, які виявлені в 2004-2005 рр. у Кореї, В'єтнамі, Таїланді та спричинили захворювання серед людей.

За критеріями «Рекомендацій до перегляду і оновлення планів боротьби з грипозною пандемією», прийнятих 23.05.2005 р. резолюцією 58-ї сесії Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я, ситуацію в Росії визначили як 2-й етап міжепідемічного періоду. Це означає, що випадки захворювання се-

ред населення, які б спричинювались новим підтипом вірусу грипу А, не реєструються, однак підтип, який циркулює серед тварин, цілком ймовірно може призвести до захворювання людей.

Аналіз шляхів міграції птахів показує, що в осінній період не виключена можливість занесення патогенного вірусу А/Н5N1 із Західного Сибіру в регіон Чорного моря, в т.ч. Україну, що дійсно трапилось у грудні 2005 р. Весняна міграція 2006 р. може призвести до розповсюдження цього штаму по всій території європейської частини Росії, оскільки птахи, які мігрують туди, і птахи, які перелітають із Сибіру, мають спільні райони зимового гніздування [5, 6].

Станом на 8 грудня 2005 р. епізоотія пташиного грипу на Кримському півострові охопила 4 райони, що біля озера Сиваш. У зв'язку з цим здійснюються жорсткі протиепізоотичні заходи (знищення всього поголів'я домашньої птиці в уражених господарствах, дезінфекція об'єктів, заборона вільного утримування птиці) і вакцинація населення.

Сучасна ситуація

Починаючи з грудня 2003 р., з ряду азіатських країн надійшли повідомлення про спалахи тяжкого пташиного грипу серед курей та качок. У той же час реєструвались захворювання серед кількох видів диких птахів і свиней. Таке швидке поширення високовірулентного вірусу пташиного грипу з епізоотичними спалахами одночасно в декількох країнах є історично безпрецедентним і становить загрозу для здоров'я людської популяції та сільського господарства.

Особливе занепокоєння стосовно ризику зараження людей становить штам А/Н5N1, який і спричинив більшість цих спалахів. Вірус А/Н5N1, що подолав міжвидовий бар'єр і спричинив тяжкі захворювання людей у минулому, продовжує свою ходу і тепер перебуває у В'єтнамі та Таїланді, де число заражених людей зростає (табл. 1).

Епізоотія пташиного грипу, спричинена фенотипом А/Н5N1, яка розпочалась у середині грудня 2003 р. в Кореї і тепер проявляється в інших азійських країнах, привертає до себе зростаючу увагу медиків.

Отже, вірус проявив здатність заражати людей вперше у 1997 р. в Гонконгу та підтвердив це в грудні 2004 р. у В'єтнамі. Якщо кількість хворих людей збільшиться, виникнуть передумови до зараження людей одночасно вірусами пташиних і людських штамів, в організмі людини відбудеться мутація генів обох збудників і може виникнути новий високовірулентний варіант вірусу, який

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Таблиця 1

Інформація ВООЗ станом на 15 листопада 2005 р. щодо захворювань і смерті людей від пташиного грипу, штаму А/Н5N1 [7].

Період	Індонезія		В'єтнам		Таїланд		Камбоджа		Китай		Разом	
	випад-ків	смер-тей	випад-ків	смер-тей	випад-ків	смер-тей	випад-ків	смер-тей	випад-ків	смер-тей	випад-ків	смер-тей
26.12.03-10.03.04 р.	0	0	23	16	12	8	0	0	0	0	35	24
19.07.04-08.10.04 р.	0	0	4	4	5	4	0	0	0	0	9	8
16.12.04 р. - по теперішній час	11	7	66	22	4	1	4	4	3	2	88	36
Разом	11	7	93	42	21	13	4	4	3	2	132	68

легко передаватиметься від людини до людини, що може викликати пандемію.

Аналізуючи пандемії грипу протягом історії людства, вчені прогноують виникнення їх у середньому 3-4 рази за століття. Так, протягом ХХ століття після пандемії грипу 1918-1919 рр., яка спричинила, за різними оцінками, смерть до 40 млн осіб у світі, відбулись пандемії 1957-1958 і 1968-1969 рр. Експерти стверджують, що чергова пандемія грипу неминуча.

29 вересня 2005 р. професор-епідеміолог Девід Набарро, спеціальний координатор ООН з боротьби з епідемією пташиного грипу, заявив на прес-конференції, що у випадку мутації вірусу А/Н5N1 у вірус, що зможе передаватись від людини до людини, пандемія грипу може забрати до 150 млн людських життів, тому від ефективності роботи системи охорони здоров'я залежить і кількість можливих жертв – 150 млн чи коло 5 млн. Такі песимістичні заяви високопосадовця ООН викликали панічну реакцію світової спільноти. Та уже 30 вересня представник ВООЗ в Женевському штабі організації Дік Томпсон заявив, що згадані 150 млн смертей – це найбільш песимістичний сценарій, а більш реальною є цифра 7,4 млн летальних випадків.

Чисельні розрахунки можливої летальності від пташиного грипу серед людей базуються на спостереженнях за попередніми епідеміями. Так, за даними ВООЗ, щосезону, як правило, захворює на грип від 5 до 20 % населення і показник летальності становить менше ніж 1 % (250-500 тис. людей). Найбільшою вона була в 1918 р., коли досягла 2,6 % [1].

Етіологія

Є велика кількість варіантів вірусу грипу типу А, які класифікуються за поверхневими антигенами –

гемаглютиніном та нейрамінідазою. Тепер відомо 15 типів, які відрізняються за гемаглютиніном, і 9 типів – за нейрамінідазою. На сьогодні в природі виявлено 46 комбінацій гемаглютиніну та нейрамінідази, з них 24 – серед вірусів грипу, ідентифікованих у популяції птахів (Н1N1 – Н2N2 – Н2N3 – Н3N2 – Н3N8 – Н4N2 – Н4N4 – Н4N6 – Н4N8 – Н5N1 – Н5N2 – Н5N9 – Н6N1 – Н6N2 – Н6N5 – Н6N9 – Н7N1 – Н7N2 – Н7N3 – Н7N7 – Н9N2 – Н9N8 – Н10N7 – Н11N9). Згідно із сучасними даними, всі спалахи тяжкого грипу птахів були спричинені вірусами типу А, фенотипів Н5 і Н7 [1-3].

Вірулентні штами вірусу можуть довго виживати в довкіллі, особливо при низьких температурах. Вірус гине при нагріванні (за 56 °С протягом 3 год або 60 °С протягом 30 хв), а також при обробці поширеними дезінфектантами – формаліном, сполуками йоду.

Вірус може виживати при низьких температурах в контамінованих фекаліях щонайменше 3 міс. У воді виживає до 4 діб при 22 °С і триваліше при 0 °С. 1 г фекалій, контамінованих високовірулентним штамом вірусу, містить достатньо віріонів, щоб інфікувати 1 млн птахів [1].

Всі варіанти вірусу грипу А, включаючи й ті, що викликають регулярні сезонні епідемії серед людей, є генетично лабільними і добре пристосовані для подолання захисних механізмів організму хазяїна.

Вірус грипу не має специфічних механізмів власного захисту і виправлення помилок «зчитування» під час реплікації. Внаслідок таких помилок і виникають зміни геному вірусу при його реплікації в людському або тваринному організмі. Таким чином наявний штам заміщується на новий антигенний варіант. Такі безперервні, як правило, незначні зміни антигенної структури вірусу грипу А називають «антигенним дрейфом».

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Тенденції до постійної зміни антигенної структури змушують фахівців здійснювати постійний моніторинг за поведінкою вірусів і вносити відповідні корективи до компонентів протигрипозних вакцин. Ці два напрямки є основними завданнями Глобальної програми ВООЗ стосовно нагляду за грипом, починаючи з 1947 р.

Сучасні дані доводять, що слабковірулентні віруси можуть перетворюватись у високовірулентні в результаті мутацій, що трапляються під час циркуляції у пташиній популяції за короткий відрізок часу (так званий шифт). Такі секвенування геномів ізолятів з різних популяцій дають підставу дійти висновку, що найчастіше дрейф і шифт вірусу відбуваються у ділянках його геному, які відповідають за рецепторну активність і патогенність.

Інша особливість вірусу грипу – здатність різних штамів типу А, включаючи різні його варіанти, обмінюватися генетичним матеріалом, або «реасортуватись», і зливатися. Унаслідок процесу реасортації, який також називають «генетичним шифтом», з'являються нові варіанти вірусу, які відрізняються від обох батьківських штамів [1, 3].

Такий антигенний шифт призводить до нових пандемій, так як імунітет популяції не встигає пристосовуватися до нової антигенної структури вірусу. Якщо новий штам міститиме достатню кількість генів людського вірусу, може відбутись передача його безпосередньо від людини до людини (замість від птахів до людини). Коли це відбудеться, виникнуть умови для початку нової пандемії грипу. Найбільш небезпечною буде ситуація, коли передача від людини до людини призведе до виникнення тяжких захворювань з високою летальністю.

Такою була ситуація під час пандемії грипу 1918-1919 рр., коли виник цілком новий антигенний варіант вірусу цієї хвороби, що поширився по всій Земній кулі протягом 4-6 міс. і забрав десятки мільйонів людських життів.

Уже відомо, що віруси грипу А/Н5N1, виділені від людей і птахів у 2004 р., суттєво відрізняються від вірусів А/Н5N1, які були виділені в Гонконгу у 1997 і 2003 рр., що ще раз підтверджує високу генетичну мінливість збудника.

Відомості щодо реплікації вірусу в організмі людини неповні, під час спалаху в Гонконгу 1997 р. вірус виявлявся в назофарингеальних ізолятах в середньому 5-6 днів. У зразках фекалій в більшості осіб виявлено РНК вірусу А/Н5N1, в сечі не знайдено. Висока частота діареї у хворих та виявлення вірусної РНК у фекаліях вказують на те, що вірус може реплікуватись і в слизовій оболонці травно-

го каналу. Антитіла до А/Н5N1 у реконвалесцентів виявлялись через 10-14 днів після початку хвороби [8].

Невисока частота виявлення вірусу А/Н5N1 у людей, незважаючи на значні контакти із зараженою птицею, вказує на досить міцний міжвидовий бар'єр проти проникнення цього вірусу в організм людини.

Оцінюючи небезпеку пташиного грипу для людської популяції, важливо знати точно, який штам вірусу спричинює спалахи серед птахів. Наприклад, недавній спалах на Тайвані був спричинений штамом А/Н5N2, який ніколи не викликав захворювання людини. Епізоотія у Пакистані була спричинена штамом Н7 і Н9, а не Н5N1. У зв'язку з цим слід здійснювати ретельний моніторинг усіх випадків пташиного грипу, так як навіть слабковірулентний штам збудника може швидко мутувати у високовірулентний.

Епізоотологія

Вважається, що первинним резервуаром вірусу грипу типу А є птахи класу *Anseriformes* (дикі птахи та гуси) і *Charadriiformes* (чаплі, іржанки та крячки). Представники цих двох класів розповсюджені по всьому світу і мігрують на великі віддалі. Носійство вірусу в них, як правило, не супроводжується клінічними проявами. Домашні птахи, особливо кури та індики, високо сприйнятливі до збудника, тому епізоотії швидко розповсюджуються серед їх популяцій [6].

Прямі та непрямі контакти домашніх птахів з дикими мігруючими водоплавними видами є найчастішою причиною виникнення епідемій. Значну роль у розвитку епідпроцесу відіграють ринки живої птиці.

Пташиний грип є хворобою з високою ймовірністю зараження і легко переноситься з одного пташиного господарства до іншого механічним шляхом. Так як велика кількість вірусів міститься у пташиних випорожненнях, які контамінують пил і ґрунт, вірус переноситься на інші території із забрудненим обладнанням, транспортом, кормами, клітками, одягом, особливо взуттям. Вірус також може переноситись на кінцівках і тілі тварин, таких як гризуни, які в цьому випадку виступають механічними векторами поширення хвороби. Обмежені дані й щодо можливості переносу вірусу мухами, які теж можуть виступати механічними векторами. Випорожнення інфікованих птахів можуть бути у складі органічних добрив, що продаються з комерційною метою.

Птахи, які вижили, виділяють вірус оральним шляхом і з фекаліями протягом щонайменше 10 діб,

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

що сприяє поширенню збудника через ринки живої птиці та перелітними птахами. Ризик зараження домашніх птахів від диких високий у господарствах, де домашні птахи вільно пересуваються по околицях, п'ють воду з тих же джерел, що й дикі птахи. Особливо сприяють поширенню вірусу ринки живої птиці, де торгівля часто здійснюється в умовах значного скупчення птахів та антисанітарії.

Між країнами вірус пташиного грипу поширюється завдяки міжнародній торгівлі живою птицею. Мігруючі птахи, особливо водоплавні, такі як дикі качки, теж можуть переносити вірус на великі відстані і тому розглядаються серед можливих причин передачі високозаразного пташиного грипу. Проте серед них розвиваються легкі та короткі епізоотії.

Передача вірусу пташиного грипу до людей

Тривалий час превалювала думка, що проживання людей в безпосередній близькості до домашніх тварин – свиней і птахів – створює сприятливі умови для виникнення антигенного шифту. Свині сприйнятливі до обох вірусів грипу – штамів, що уражають ссавців, включаючи людей, і пташиних вірусів. Тому в організмі свиней може відбуватись генетичне змішування матеріалу людських і пташиних вірусів, внаслідок чого утворюються нові варіанти. Проте останні дослідження показали, що щонайменше 15 таких варіантів вірусу, котрі циркулюють серед птахів, можуть поширюватись і серед людей. Отже, людина теж може бути «середовищем» для генетичного змішування вірусів [1].

Разом з тим треба зазначити, що в людини відповідальними за фазу адсорбції вірусу грипу А у вхідних воротах інфекції є 6-сіаллактозамін, натомість у птахів – 2-3-сіалгалактозні групи [2]. Тому віруси грипу птахів не повинні би проникати в епітелій слизової оболонки дихальних шляхів людини. Очевидно, необхідний проміжний хазяїн вірусу, яким можуть бути свині. Висловлюється припущення, що саме в організмі свиней створюються варіанти вірусу з адекватними до епітелію людини епітипами, котрі можуть стати епідемічними для *Homo sapiens* збудниками цієї хвороби.

Зараження людини найчастіше відбувається за допомогою крапельного механізму, рідше – через прямий контакт і, можливо, через непрямий, з подальшим проникненням вірусу у верхні дихальні шляхи чи на кон'юнктиву. Відносне значення кожного окремого шляху передачі остаточно не з'ясоване. Для пташиного грипу А/Н5N1 встановлена можливість зараження людини від птахів – прямо чи опосередковано через фактори довкілля. Дані

щодо передачі вірусу від людини до людини обмежені та не підтверджені [1, 8].

Більшість хворих мали в анамнезі безпосередній контакт із зараженою птицею – займались обскубуванням туш і готуванням їжі з м'яса хворих птахів, доглядом за бійцівськими півнями, споживали качачу кров і, можливо, – недоварене м'ясо птиці, а діти гралась зі свійськими птахами.

Можливість передачі вірусу від людини до людини була запідозрена в кількох сім'ях. Описано випадок захворювання дитини, яка тісно спілкувалась із хворою матір'ю.

Складність висвітлення передачі вірусу від людини до людини полягає ще й в обмеженій кількості підтверджених захворювань людей пташиним грипом А/Н5N1. Тільки завдяки ретельнішим дослідженням з використанням полімеразно-ланцюгової реакції вдалося додатково підтвердити наявність безсимптомних випадків інфекції серед дорослих і у сімейних осередках.

Оскільки вірус пташиного грипу виживає у довкіллі, теоретично можливі й інші шляхи його передачі. Зокрема, під час плавання, при заковтуванні води, забрудненої екскрементами заражених птахів; шляхом прямої інтраназальної чи кон'юнктивальної інокуляції при контакті із контамінованою водою, забруднення рук предметами, що містять віріони. Фактором ризику є поширене використання пташиних фекалій як органічного добрива.

Клінічні прояви

Узагальнені дані про клінічний перебіг захворювання людини після зараження пташиним грипом Н5N1 вказують на те, що інкубаційний період становить 2-4 доби.

У більшості пацієнтів початковими симптомами були висока гарячка (як правило, вище 38 °С) і грипоподібний перебіг із симптомами ураження нижніх дихальних шляхів. Ураження верхніх дихальних шляхів і кон'юнктив траплялось рідше. В деяких пацієнтів у початковому періоді хвороби були описані симптоми діареї, блювання, біль у животі, плевральний біль, кровотечі з носа та ясен. Водяниста діарея без крові та запальних змін проявлялась частіше, ніж при грипі, спричиненому людськими штамми. Описано 2 випадки захворювання з енцефалопатією та діареєю без явних респіраторних симптомів.

Майже у всіх пацієнтів були клінічні прояви пневмонії, при аускультатії легень часто виявлялась крепітація. На рентгенограмі – дифузні мультифокальні, фрагментарні інфільтрати, сегментарні або часткові ущільнення з повітряними бронхо-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

грамами. Рентгенологічні зміни виявлялись в середньому через 7 днів після початку гарячки. Мікробіологічні дані обмежені й вказують, що цей процес – первинна вірусна пневмонія, як правило, без бактерійної суперінфекції на час госпіталізації.

Прогресування хвороби супроводжувалось розвитком дихальної недостатності і гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС). У середньому від початку хвороби до ГРДС минало 6 днів. Розвивалась поліорганна недостатність з ознаками ниркової дисфункції і деколи ураженнями серця, включаючи кардіодилатацію і суправентрикулярні тахіаритмії. Інші ускладнення включали вентиляторну пневмонію, легеневу кровотечу, пневмоторакс, панцитопенію, синдром Рея, сепсис [1, 2, 8].

Летальність серед госпіталізованих пацієнтів була високою, хоча в загальному вона, напевно, набагато нижча. На відміну від 1997 р., коли більшість смертельних випадків траплялись серед пацієнтів старше 13 років, недавні спалахи інфекції спричинили смерть переважно серед немовлят і дітей. У Таїланді серед померлих було 89 % дітей молодше 15 років, смерть настала в середньому через 9-10 днів від початку хвороби [8-10]. Більшість пацієнтів померли від прогресуючої дихальної недостатності.

Дані лабораторних обстежень вказували на наявність у хворих лейкопенії, особливо лімфопенії, незначної тромбоцитопенії, дещо підвищеного рівня амінотрансфераз.

Найбільша сприйнятливість і летальність зафіксовані серед дітей. Так, у дітей молодшого віку захворювання перебігало тяжко із сильним болем у голові, блюванням, порушенням свідомості та нудотою, в деяких випадках – з приєднанням енцефаліту. Описано випадок пташиного грипу в дитини з розвитком коми [11].

Патологоанатомічні дослідження встановили поширені ураження альвеол, заповнення альвеолярного простору фібринозним ексудатом і еритроцитами, формування гіалінових мембран, закупорку судин, інфільтрацію лімфоцитів в інтерстицій, реактивну проліферацію фібробластів. Поліорганні ураження при пташиному грипі первинні, на відміну від грипу А (НА1-НА3), для якого характерні вторинні ураження різних органів і систем [8, 10, 12].

Встановлення діагнозу на основі клінічних даних, особливо на початку епідемії, викликає значні труднощі. Попередній діагноз грипу А/Н5N1 можна виставити на основі клінічної картини та врахування епідеміологічних даних:

наявність повідомлень про спалахи пташиного грипу А/Н5N1 серед тварин або у випадку смерті домашньої птиці в районі проживання хворого;

контакт з хворим, у якого підтверджено інфікування вірусом грипу А/Н5N1, протягом 7 днів до появи перших клінічних ознак;

перебування в країні чи регіоні, де реєструються випадки курячого грипу Н5N1;

можливість зараження хворого у зв'язку з професійною діяльністю.

Остаточний діагноз грипу А/Н5N1 можна встановити після лабораторного підтвердження [8, 13].

Лабораторна діагностика

Спеціальні лабораторії, які входять у глобальну лабораторну сітку ВООЗ, володіють безпечними діагностичними наборами та досвідом для проведення діагностики. Дуже важливою є точна відповідь на питання, чи це циркулює людський штам, чи відбулось безпосереднє зараження людини від птахів, чи стався випадок передачі вірусу від людини до людини. Використовують такі методи.

1. Імунологічні:

імуноферментний аналіз на Н5-антиген з використанням Н5-моноклональних антитіл;
визначення специфічних Н5-антитіл у парних сироватках хворого.

2. Молекулярно-генетичні (ПЛР на А/Н5).

3. Вірусологічні – позитивна вірусна культура з А/Н5.

Лабораторне обстеження з метою виділення вірусу пташиного грипу дозволяється проводити лише у спеціалізованих лабораторіях, які мають право на роботу з патогенами II групи.

Оптимальним матеріалом для ідентифікації вірусу пташиного грипу є назофарингеальний аспірат, отриманий протягом 3 днів від появи перших симптомів захворювання, проте можна використовувати змив з носоглотки, а також інший матеріал. Ідентифікація вірусу грипу типу А здійснюється з одночасним виключенням збудників інших респіраторних інфекцій.

Експрес-методи (ІФА, визначення нуклеопротеїну вірусу грипу А) дають змогу виявити антиген вірусу протягом 15-30 хв. Виділення вірусу на культурі клітин потребує від 2 до 10 діб.

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, лабораторно підтвердженими вважаються випадки, коли вдається отримати один або більше з наступних результатів:

позитивна вірусна культура, позитивна ПЛР на А/Н5N1 RNA,

позитивна ІФА з виявленням антигену з використанням моноклональних антитіл до Н5 і цонай-

менше 4-разове підвищення титру H5-позитивних антитіл у парних сироватках [14].

Лікування

Зараз доступні 2 класи протівірусних препаратів. Це M2-інгібітори (амантадин і ремантадин) та інгібітори нейрамінідази – озелтамівір (*oseltamivir*, таміфлю) й занімівір (*zanamivir*). Ці ліки ліцензовані для профілактики та лікування грипу у людей і вважаються ефективними незалежно від того, який штам спричинив захворювання [1, 8, 15, 16].

ВООЗ рекомендує озелтамівір і занімівір як засоби для лікування та профілактики [17]. Зокрема, озелтамівір виявився ефективним при лікуванні грипу, спричиненого підтипом H5N1 у В'єтнамі та Таїланді. Оскільки озелтамівір вживається у таблетованій формі, а занімівір – інгаляційно, то у практиці застосовують, як правило, саме озелтамівір.

Оптимальна доза і тривалість лікування остаточно не визначені. Найбільшу ефективність має раннє призначення протівірусних препаратів – протягом перших 2 днів від появи симптомів хвороби, хоч їх необхідно призначати і при тривалій реплікації вірусу. Застосування озелтамівіру у хворих привело до зникнення вірусу (невисіву його на культурах) протягом 2-3 днів. Узагальнена схема: озелтамівір по 75 мг двічі на день 5 днів для дорослих при ранніх легких формах, вищі дози – по 150 мг двічі щоденно 7-10 днів у тяжких випадках [18].

На відміну від спалаху 1997 р., теперішні штами A/H5N1 високо стійкі до M2-інгібіторів амантадину та ремантадину, тому ці ліки не мають терапевтичного ефекту [8, 19]. Досліджується ефективність також таких протівірусних препаратів, як занамівір, перамівір, інгібітори нейрамінідази тривалої дії (рибавірин), інтерферон-альфа.

Під час епідемічних спалахів озелтамівір проявив ефективність і як препарат екстреної профілактики серед груп ризику – медпрацівників, членів сімей хворих та ін. Запропонована схема хіміопротифілактики – 75 мг озелтамівіру 1 раз/добу 7-10 днів для осіб, які могли мати незахищений контакт [8].

Протиєпізоотичні та протиєпідемічні заходи

Сьогодні важко дати відповідь на питання, чи можна відвернути пандемію пташиного грипу, так як вірус генетично не стабільний і його поведінку складно передбачити. Додає медикам оптимізму той факт, що циркуляція штаму A/H5N1, очевидно, відбувається з квітня 2003 р., проте було зафіксовано доволі мало випадків захворювання людей. Та це не є підставою для заспокоєння. Вірус грипу A/H5N1 може швидко мутувати й обмінюватися генами з іншими штамми.

Основним завданням є зниження можливості контакту людей з найбільшим резервуаром вірусу – птахами. Встановлено зв'язок між поширенням інфекції серед птахів і можливістю зараження людини. Так, випадки захворювання людей, у тому числі з летальними вислідами, реєструються у В'єтнамі й Таїланді, де дуже поширені спалахи серед птиці.

Для того, щоб звести до мінімуму загрозу виникнення пандемії грипу, викликаной штамом H5N1, першочерговим завданням для органів охорони здоров'я є ліквідація епізоотій серед домашніх птахів, для того щоб знизити можливість зараження людини пташиним вірусом. Найважливішим заходом запобігання поширенню пташиного грипу є швидке знищення всіх заражених птахів і тих, що потенційно прямо чи опосередковано могли контактувати із зараженими, відповідне захоронення останків, карантин й належна дезінфекція пташних ферм.

Експерти ВООЗ наголошують на важливості ситуації та необхідності негайного вживання радикальних заходів у випадку загрози епідемії – знищенні практично всієї популяції домашніх птахів. При здійсненні таких масових заходів необхідно максимально захищати працівників-елімінаторів тварин, з приводу чого ВООЗ розробила чіткі інструкції. Ці працівники повинні бути захищені від зараження спеціальним одягом і обладнанням, а також мають отримувати протівірусні препарати з профілактичною метою [13, 19].

Ефективність таких методів запобігання епізотіям була доведена в Японії та Кореї, де спалахи були ліквідовані швидко й безпечно. Проте уряди бідних країн не мають достатньо ресурсів, щоб проводити протиєпідемічні заходи досить швидко і в тому обсязі, що рекомендує ВООЗ.

Іншим важливим заходом стосовно запобігання поширенню пташиного грипу є обмеження переміщення живої птиці як всередині країни, так і між країнами.

3 грудня 2005 р. було видано Указ Президента України № 1692 «Про введення надзвичайного стану в населених пунктах Автономної Республіки Крим».

Указ передбачає введення надзвичайного стану в уражених районах півострова, утворити оперативний штаб для координації протиєпізоотичних заходів (встановлення карантинної зони, забезпечення жителів продуктами харчування та медичною допомогою, тимчасова заборона реалізації живої птиці та продукції птахівництва тощо) [20].

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Специфічна профілактика

Накопичено значний досвід виготовлення протигрипозних вакцин, оскільки компоненти вакцин змінюються кожен рік відповідно до антигенного дрейфу циркулюючих штамів. Проте необхідно близько 4 міс. для приготування нової вакцини у кількості, достатній для захисту від нового варіанту вірусу.

Імунізація людей групи високого ризику зараження пташиним грипом вакцинами проти штамів людського вірусу, які регулярно циркулюють у людській популяції, знижує ризик коінфекції людськими і пташиними штамми, таким чином знижуючи ризик можливого обміну генетичним матеріалом.

Науковці Національного інституту алергічних та інфекційних хвороб (США) оголосили про результати початкових клінічних випробовувань вакцини, яка була розроблена для захисту людей від пташиного грипу А/Н5N1 [21]. Попередні дані підтвердили, що експериментальна вакцина викликає імунну відповідь здорових дорослих осіб.

Хоч необхідно провести ще багато досліджень, але ці дані підтвердили можливість розробки специфічної анти-Н5N1 вакцини. Звичайно, цей шлях не простий. Найважливіше вчасно віднайти таку формулу вакцини, за допомогою якої можна буде найефективніше використати обмежену кількість вірусних антигенів, які є в розпорядженні науковців [22].

У виробництві вакцини, випробуваної у США, було застосовано вищі дози, ніж кількість вірусного антигену, використаного у протигрипозних вакцинах, які виробляються щороку для боротьби із загрозою сезонних епідемій.

Стратегічним напрямом найбільш ефективного застосування обмежених запасів антигенів є додавання ад'юванта, допоміжної речовини, що дозволяє використати менші дози антигену для досягнення необхідного імунного ефекту [8].

На сьогодні 90 % можливостей виробництва всіх протигрипозних вакцин зосереджено в Європі та Північній Америці, у країнах, де проживає лише 10 % населення планети. На сучасному етапі глобальні можливості виробництва вакцини, які оцінюються у 300 млн доз звичайної тривалентної протигрипозної вакцини, є недостатніми для забезпечення потреб населення планети у випадку пандемії і цю кількість неможливо різко збільшити.

Таким чином, актуальність пташиного грипу А/Н5N1 зростає. Первинним джерелом збудника були птахи. Питання передачі вірусу від людини до людини не з'ясоване, а тому потребує ретельних подаль-

ших досліджень і пильного моніторингу. Вірус пташиного грипу відрізняється від вірусів звичайних людських штамів шляхами передачі, патогенезом, тяжкістю та чутливістю до етіотропного лікування. Діагностика пташиного грипу утруднена через неспецифічність початкових проявів хвороби. Вірус А/Н5N1, який циркулює з 2003 р., не чутливий до поширених протівірусних препаратів (ремантадину та амантадину), для лікування тяжких хворих необхідні високі дози озелтамівіру. На сучасному етапі знання про пташиний грип недостатні та потребують широких міжнародних досліджень.

Література

1. World Health Organization. Avian influenza: frequently asked questions. Available at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/avian_faqs/en/index.html
2. Виноград Н.О. Пташиний грип // Львівський медичний часопис / Acta medica Leopoliensia. – 2005. – V. 11, № 1. – С. 73-77.
3. Avian Influenza Infection in Humans. Available at <http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/avian-flu-humans.htm>
4. Ой летіли дикі гуси... і принесли пташиний грип // Надзвичайна ситуація. – 2005. – № 8 (94) / Інформація з www.mns.gov.ua
5. Поліщук М. Епідемічна та епізоотична ситуації у світі щодо пташиного грипу // Ваше здоров'я: Медична газета України. – 2005. – № 34, 9-15 вересня. – С. 11.
6. Шипулин Г. Епізоотія птичьего гриппа в Российской Федерации // СЕС – профілактична медицина. – 2005. – № 5. – С. 66-69.
7. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A/H5N1 reported to WHO. Available at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2005_10_20/en/index.html
8. The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353. – P. 1374-1385.
9. Chotpitayasunondh T., Ungchusak K., Hanshaoworakul W. et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004 // Emerg. Infect. Dis. – 2005. – V. 11. – P. 201-209.
10. CDC. Overview of 2003-04 Avian Influenza Outbreaks. Available at <http://www.cdc.gov/avian/outbreaks/h5n1.htm>
11. de Jong M.D., Cam B.V., Qui P.T. et al. Fatal Avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 686-691.
12. To K.F., Chan P.K., Chan K.F. et al. Pathology of fatal human infection associated with avian influenza A H5N1 virus // J. Med. Virol. – 2001. – V. 63. – P. 242-246.

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

13. Professional Guidance on Avian Influenza (Bird Flu). Available at <http://www.cdc.gov/flu/avian/professional/index.htm>

14. World Health Organization. Recommended laboratory tests to identify influenza A/H5 virus in specimens from patients with an influenza-like illness. 2005. Available at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_labtests1.pdf

15. Новые данные доказывают эффективность тамифлю (озельтамивира) касательно вирусов человеческого и птичьего гриппа H5N1. Эксперты подтверждают основную роль Тамифлю (озельтамивира) в преодолении пандемии и призывают к накоплению этого препарата: Інформація для лікарів // Сучасні інфекції. – 2004. – № 3. – С. 101-103.

16. Новые доказательства эффективности тамифлю относительно вирусов человеческого и птичьего гриппа // Здоров'я України. – 2004. – № 21. – С. 29-30.

17. World Health Organization. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A(H5N1). February 20, 2004. Available at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/Guidelines_Clinical_Management_H5N1_rev.pdf

18. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza // N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 353. – P. 1363-1373.

19. Ferguson N.M., Cummings D.A., Cauchemez S. et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in

Southeast Asia // Nature. – 2005. – V. 437. – P. 209-214.

20. Указ Президента України «Про введення надзвичайного стану в населених пунктах Автономної Республіки Крим». Available at <http://www.rada.gov.ua:8080/pls/zweb/webproc34?id=&pf3511=26323&pf35401=81969>

21. Questions and Answers H5N1 Avian Flu Vaccine Trials. Available at <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2005/avianfluvax.htm>

22. Availability of H5N1 prototype strains for influenza pandemic vaccine development. Available at http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/avian_influenza_prototype_strains.htm

THE PROBLEM OF INFLUENZA AVIAN

I.O. Sytnyk, M.A.Andreychyn

SUMMARY. The paper represents the contemporary information concerning recently discovered disease – influenza avian. Its origin, etiology, epidemiology, clinical signs, laboratory diagnostics, treatment, organization of antiepidemic and preventive measures are described. The risk of morbidity, therapeutic efficiency of antiviral chemoremedies and perspective of vaccination are reviewed.

ВЕЛЬМИШАНОВНІ КОЛЕГИ!

Звертаємось до Вас із пропозицією надсилати листи, присвячені ювілеям видатних учених, лікарів-інфекціоністів, мікробіологів, паразитологів і епідеміологів. Пошануймо подвижників боротьби з інфекційними хворобами в Україні!

Редколегія журналу "Інфекційні хвороби".