

**Федеральное государственное учреждение науки
«Научно-исследовательский институт гриппа» РАМН**

**Федеральное государственное учреждение науки
«Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии»
Роспотребнадзора**

РЕКОМЕНДАЦИИ

**по клинике, дифференциальной диагностике и лечению людей,
инфицированных высоко патогенным вирусом гриппа А(Н5N1).**

Москва

2005

Рекомендации по клинике, дифференциальной диагностике и лечению людей, инфицированных высоко патогенным вирусом гриппа А(Н5N1).

Введение. Грипп птиц - высоко контагиозная вирусная инфекция, которая может поражать все виды пернатых. Наиболее чувствительными из домашних видов являются индюки и куры. Дикие виды птиц могут служить переносчиками инфекции. В силу естественной резистентности они сами, как правило, при этом не заболевают и могут преодолевать в процессе миграции значительные расстояния. Естественным резервуаром для вирусов гриппа птиц (ВГП) являются водоплавающие птицы, которые чаще всего ответственны за интродукцию инфекции в домашние хозяйства.

Этиология. ВГП принадлежат к вирусам гриппа типа А семейства ORTHOMYXOVIRIDAE. Существует несколько подтипов возбудителя, которые определяются в зависимости от особенностей антигенной структуры гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). В настоящее время известно 15 подтипов Н (Н1-Н15) и 9 подтипов нейраминидазы (N1-N9), которые могут реассортировать в различных комбинациях. Среди наиболее патогенных для домашних птиц выделяются вирусы с антигенной формулой Н7N7 (вирус «куриной чумы») и Н5N1, способные вызывать поголовную гибель кур.

Патогенность ВГП для людей. За последние 7 лет вирусы гриппа птиц Н5N1 и Н7N7 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 Н5N1 активно реассортируют 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 Н5 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).

Молекулярно-генетический анализ ВГП. Исследования первичной структуры генома высоко патогенных для людей штаммов вирусов гриппа Н5N1 и Н7N7 (1997-2004 гг. выделения), выполненные в различных лабораториях мира показали, что они содержат, в сайте расщепления молекулы гемагглютинина на две субъединицы, множественные последовательности основных аминокислот (МАП), что является главным признаком патогенности возбудителя для кур. Наличие таких мутаций обеспечивает вирусу высокую инфекционную активность и патогенность. В отличие от апатогенных или слабо патогенных вирусов, у которых МАП последовательность не встречается, гемагглютинин высоко патогенных вирусов легко расщепляется не только трипсино-подобными протеазами, присутствующими в клетках респираторного тракта человека и кишечника птиц, но и убиквитарными фурино-подобными протеазами, которые экспрессируются в самых различных тканях, что придает патогенным вирусам способность поражать разные системы и органы (пантропизм).

Другой особенностью высоко патогенных штаммов ВГП является их способность сорбироваться не только на сиаловых рецепторах птиц (α 2,3), но и на человеческих рецепторах (α 2,6), что позволяет им расширить круг хозяев и инфицировать людей

непосредственно в результате прямого контакта с пораженными птицами или их органами.

Клиническая картина заболевания у людей. Длительность инкубационного периода при гриппе А(Н5N1) 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 38С 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 ($< 21,0 \cdot 10^9$ /л)
- 2 Лимфопения; средний уровень $0,7 \cdot 10^9$ /л (от $0,25$ до $1,1 \cdot 10^9$ /л при нижней границе нормы $1,2 \cdot 10^9$ /л)
- 3 Тромбоцитопения; средний уровень $75,5 \cdot 10^9$ /л (от $45,0$ до $174,0 \cdot 10^9$ /л при нижней границе нормы $180,0 \cdot 10^9$ /л)

Проявлениями пантропизма вируса и развивающегося 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 сильной 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 А(Н5N1), особенно при обнаружение 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 А(Н5N1) 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 А(Н5N1) 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 А(Н5N1) в популяции животных, особенно домашней птицы;
8. Учет профессионального риска инфицирования больного.

Окончательный диагноз гриппа А(Н5N1) может быть поставлен после лабораторного подтверждения иммунологическими (иммунофлюоресцентный анализ на Н5 – антиген с использованием Н5-моноклональных антител или определение специфических Н5-антител а

парных сыворотках больного), молекулярно-генетическими (PCR на А/Н5) методами или в случаях выделения вируса (положительная вирусная культура на А/Н5).

Профилактика. ВОЗ рекомендует целевую иммунопрофилактику сезонной инактивированной вакциной против гриппа в тех регионах, где зарегистрированы вспышки ВПГ Н5N1 у домашней птицы с целью снижения вероятности микст-инфицирования 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 (Н5N1).
2. Работники здравоохранения, вовлеченные в ежедневный уход за больными с предполагаемыми или подтвержденными случаями гриппа Н5N1.

В настоящее время в Российской Федерации принято решение о создании опытных серий моно- и тетравакцины из сертифицированного реассортанта вируса А/Вьетнам/1194/2004(Н5N1) и PR8, полученного из Национального института биологических стандартов и контроля (NIBSC) в Великобритании и последующей стандартной процедуры изучения ее безопасности, реактогенности и эффективности.

Химиопрофилактика .

Химиопрофилактика птичьего гриппа осуществляется путем приема индукторов интерферона (циклоферона и амиксина), Ремантадина, Альгирема, Арбидола и Озельтамивира (Тамифлю) в качестве противовирусных препаратов. Химиопрофилактика наиболее эффективна в группах риска, среди контактных лиц и в очагах инфекции. Продолжительность приема эквивалентна периоду наступления стадии реконвалесценции.

Химиопрофилактика показана среди подозреваемых на инфицирование вирусом гриппа Н5N1, уборщиков и рабочих ферм, привлекаемых к массовому забою.

Дифференциальная диагностика. Лихорадка и поражение дыхательных путей встречаются при многих заболеваниях. Наибольшие затруднения возникают в дифференциальной диагностике гриппа А(Н5N1) и других острых респираторных вирусных инфекций. Дифференциальная диагностика гриппа А(Н5N1) с ОРВИ другой этиологии приведена в таблице.

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

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

1. Озельтамивир (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(Н5N1) 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(Н5N1): салицилаты (аспирин), анальгин. Анальгин и антигриппины категорически противопоказаны для лечения птичьего гриппа. Аптечная пропись антигриппина будет отдельно рекомендована НИИ гриппа РАМН. 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 введения сурфактанта («Биосурф»).

Превентивное лечение или экстренная профилактика. В качестве средства экстренной профилактики рекомендуется препарат «Циклоферон» и другие индукторы интерферона. Эффективность Циклоферона и индукторов интерферона тем выше, чем раньше осуществляется их назначение. Рекомендованы группам риска и медицинскому персоналу в инфекционных стационарах при уходе и лечении больных с гриппозными пневмониями.

Заключение. Настораживающим аспектом является возможность одновременной коинфекции людей человеческими и птичьими вирусами с результирующим возникновением реассортантов, несущих поверхностные гены от птичьих вирусов, а внутренние гены от эпидемических человеческих вирусов, которые могут придать возбудителю способность к трансмиссии в популяции людей и породить новый пандемический вирус.

Кроме того, вызывает опасение возможность прямой передачи птичьего вируса от человека человеку.

Сказанное определяет необходимость расширения надзора за гриппом с особым вниманием к вирусам, обладающим высокой патогенностью (H5, H7). Чрезвычайно важно контролировать случаи инфицирования людей, в особенности, если эти события совпадают по времени с текущими эпидемиями.

Тесное взаимодействие с ветеринарными службами становится новым важным элементом совершенствования надзора за гриппом в плане подготовки к очередной пандемии.

При этом основные направления в области совершенствования лабораторного надзора за гриппом и другими ОРВИ в России сводятся к следующим мероприятиям:

- увеличение объема и результативности исследований по выделению вирусов гриппа от больных людей и животных и лабораторной диагностики гриппа, в т.ч. среди животных.
- повышение оперативности представления в Федеральный центр по гриппу и ОРВИ (на базе НИИ гриппа РАМН) и Центр экологии и эпидемиологии гриппа (на базе НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН) данных быстрой диагностики ОРВИ с применением иммунофлуоресцентного анализа (еженедельно, одновременно с данными по заболеваемости).
- расширение спектра идентифицируемых агентов, вызывающих ОРВИ с включением возбудителей коронавирусных инфекций, микоплазмы пневмонии и вирусов герпеса.
- установление взаимодействия с региональными ветеринарными службами, контролирующими заболеваемость на птицефабриках (контроль за появлением вирусов H5, H7, H9, способных напрямую инфицировать человека).
- проведение серологических исследований иммунитета к вирусам H5, H7, H9 у работников птицефабрик как маркера прямого инфицирования людей вирусом птичьего гриппа.

В настоящее время в НИИ гриппа РАМН подготовлены диагностикумы из вируса гриппа А(H5) для определения антител в сыворотках людей и изучения популяционного иммунитета в РТГА (диагностикумы активно взаимодействуют с референс-сыворотками к современным азиатским штаммам «птичьего» гриппа, включенными в состав наборов ВОЗ).

Диагностикумы зарегистрированы и прошли проверку установленным путем в Государственном НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича рекомендованы Комиссией по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам к производству.

Подготовлены серии флуоресцирующих иммуноглобулинов для обнаружения вирусов H5 в клинических материалах (в случае появления вирусов в циркуляции).

В настоящее время диагностические препараты целесообразно приобрести и использовать для проведения выборочного обследования работников птицеводческих хозяйств в целях определения иммунитета, а также для быстрой диагностики заболеваний среди работников птицефабрик.

В Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора разработана новая диагностическая тест-система для выявления РНК вируса гриппа А(Н5) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – «АмплиСенс Influenza virus А Н5/Н7», которая успешно себя зарекомендовала при исследовании биологического материала, поступившего из регионов эпизоотий птиц в Алтайском крае, Курганской, Новосибирской, Тюменской и Омской областях.

Указанные диагностические препараты целесообразно использовать для проведения быстрой диагностики в случае подозрения на заболевание гриппом А(Н5) в первую очередь среди работников птицеводческих хозяйств

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГРИППА А(Н5N1) И ДРУГИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Признаки	Грипп	Пара-грипп	ТОРС	РС-инфекция	Аденовирусная инфекция	Риновирусная инфекция	Реовирусная инфекция	Птичий грипп
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возбудитель	Вирусы гриппа: 3 серотипа (А,В,С)	Вирусы пара-гриппа: 5 серотипов (1-5)	Корона-вирус новой группы	РС-вирус 1 серотип	Аденовирусы: 49 серотипов (1-49)	Риновирусы: 114 серотипов (1-114)	Реовирусы: 3 серотипа (1-3)	Вирус гриппа А(Н5N1)
Инкубационный период	От нескольких часов до 1,5 суток	2-7 дней, чаще 3-4 дня	2-7 дней, иногда до 10 дней	3-6 дней	4-14 дней	2-3 дня	1-6 дней, чаще 2-3 дня	1-7 дня, в среднем 3 дня
Начало заболевания	Острое	Постепенное	Острое	Постепенное	Постепенное	Острое	Острое	Острое
Течение	Острое	Подострое	Острое	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное	Острое	Острое	Острое
Ведущий клинический синдром	Интоксикация	Катаральный	Дыхательная недостаточность	Катаральный, дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный	Катаральный	Лихорадка, дыхательная недостаточность
Выраженность интоксикации	Сильная	Слабая или умеренная	Сильно выраженная	Умеренная или слабая	Умеренная	Слабая	Слабая или умеренная	Сильная
Длительность интоксикации	2-5 дней	1-3 дня	5-10 дней	2-7 дней	8-10 дней	1-2 дня	1-3 дня	7-12 дней

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Температура тела	Чаще 39°C и выше, но может быть и субфебрильная	37-38°C, может длительно сохраняться	38°C и выше	Субфебрильная, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная	Субфебрильная или нормальная	38°C и выше
Катаральные проявления	Умеренно выражены, присоединяются позднее	Выражены, с первого дня болезни, осиплость голоса	Умеренно выражены, экссудация слабая	Выражены, постепенно нарастают	Сильно выражены с первого дня болезни	Выражены с первого дня болезни	Умеренно выражены с первого дня болезни	Отсутствуют
Ринит	Затруднение носового дыхания, заложенность носа. Серозные, слизистые или сукровичные выделения до 50% случаев	Затруднение носового дыхания, заложенность носа.	Возможен в начале заболевания	Заложенность носа, не обильное серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое; резкое затруднение носового дыхания	Обильное серозное отделяемое; носовое дыхание затруднено или отсутствует	Умеренное серозное отделяемое	Отсутствует

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кашель	Сухой, мучительный, надсадный, с болями за грудиной до 7-10 дня болезни; на 3 сутки влажный	Сухой, «лающий», может сохраняться длительное время (иногда до 12-21 дня болезни)	Сухой, умеренно выраженный	Сухой приступообразный продолжительно до 3 недель. Может сопровождаться болями за грудиной	Влажный	Сухой, першение в глотке	Редкое покашливание	Выраженный
Изменения слизистых оболочек	Слизистые глотки и миндалин синюшные, умеренно гиперемизированы, инъекция сосудов	Слабая или умеренная гиперемия зева, мягкого неба, задней стенки глотки	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, отечность, гиперплазия фолликул миндалин и задней стенки глотки	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Отсутствует

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Физикальные признаки поражения легких	Отсутствуют, при наличии бронхита – сухие рассеянные хрипы	Отсутствуют	С 3-5 дня болезни часто выявляются признаки интерстициальной пневмонии с генерализацией	Рассеянные сухие и редко влажные среднепузырчатые хрипы; признаки пневмонии	Отсутствуют. При наличии бронхита – сухие рассеянные хрипы	Отсутствуют	Отсутствуют	С 2-3 дня болезни
Ведущий синдром респираторных поражений	Трахеит	Ларингит, ложный круп встречается крайне редко	Бронхит, острый респираторный дистресс синдром	Бронхит, бронхиолит; возможен бронхоспазм	Ринофарингоконъюнктивит и/или тонзиллит	Ринит	Назофарингит	Нижний респираторный синдром
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Углочелюстные, заднешейные, реже – подмышечные увеличены и умеренно болезненны	Отсутствует	Отсутствует	Может быть полиаденит	Отсутствует	Увеличены шейные	Отсутствует
Увеличение печени и селезенки	Отсутствует	Отсутствует	Отмечается	Симптомы токсического гепатита	Отмечается	Отсутствует	Отмечается	Возможно

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Поражение глаз	Инъеция сосудов склер	Отсутствует	Редкое	Отсутствует	Конъюнктивит, кератоконъюнктивит	Инъеция сосудов конъюктив и склер, век; слезоточение	Инъеция сосудов склер иногда катаральный конъюнктивит	Отсутствует
Поражение других внутренних органов	Отсутствует	Отсутствует	Часто диарея в начале заболевания	Отсутствует	Может быть экзантема, иногда диарея	Отсутствует	Отсутствует	Диарея, возможно поражение печени, почек, лейко-, лимфо-, тромбоцитопении