

© Андрейчин М.А., Ничик Н.А., Завіднюк Н.Г., Йосик Я.І., 2019
УДК 616.921.5
DOI 10.11603/1681-2727.2019.2.10326

М.А. Андрейчин, Н.А. Ничик, Н.Г. Завіднюк, Я.І. Йосик

ПРОБЛЕМА ПАНДЕМІЧНОГО ГРИПУ А/Н1Н1

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Мета роботи – навести основні дані літератури про етіологію, епідеміологічні особливості, клінічні прояви та лабораторну діагностику каліфорнійського грипу А/Н1Н1, подати основні рекомендації ВООЗ і CDC стосовно його профілактики та лікування.

Узагальнено дані про етіологію, специфічні антигени, механізми походження пандемічних штамів, реасортантів, можливості появи нових штамів, котрі матимуть здатність спричиняти пандемії. Показано, що генна структура нового вірусу А/Н1Н1 є складною та має в собі гени вірусу свинячого грипу, що вражає свиней Америки, Європи й Азії; гени вірусу пташиного грипу і гени вірусу людського грипу. По суті, гени нового вірусу походять з чотирьох різних джерел. Описано історію появи даного вірусу, подано дані звіту ВООЗ про пандемію 2009-2010 рр. Висвітлено епідеміологічні особливості поширення цього вірусу як серед людей, так і серед тварин, зокрема свиней. Проаналізовано сучасні уявлення про властивості вірусних антигенів – гемаглютиніну і нейрамінідази та процеси цитокінової бурі при грипі. Наведено клінічні особливості пандемічного грипу А/Н1Н1: хвороба розпочинається раптово, з ознобу, температура тіла різко підвищується до 38-40 °С, з'являються біль у голові, горлі та м'язах, закладення носа, нежить, приєднується кашель. Можлива поява симптомів ураження шлунково-кишкового тракту: біль у животі, нудота, блювання, діарея. Частіше захворювання перебігає легко; за відсутності ускладнень хворі видужують протягом 7-9 днів. Показано, що при тяжкому перебігу захворювання можливе виникнення пневмонії зі стрімким розвитком дихальної недостатності та респіраторного дистрес-синдрому дорослих (РДСД). Незважаючи на проведення штучної вентиляції легень, у найближчі 1-2 тижні хворі можуть померти. Наведено критерії діагностики, перераховано й описано низку лабораторних методів підтвердження діагнозу.

Особливу увагу приділено лікуванню. Описано три групи протигрипозних препаратів, що володіють доведеною клінічною ефективністю: блокатори М₂-каналів (амантадин, ремантадин), інгібітори вірусної

нейрамінідази (занамівір, озелтамівір) і синтетичні нуклеозиди (рибавірин). Найчастіше використовуються озельтамівір (таміфлю) і занамівір (реленза). Згадується новітній препарат – ксофлюза (hofluza, балоксавір марбоксил), схвалений поки що лише в США та Японії. Наведено профілактичні заходи стосовно населення і медичного персоналу. Окремо розглянуто досягнення і проблеми вакцинопрофілактики.

Ключові слова: каліфорнійський грип А/Н1Н1, гемаглютинін, нейрамінідаза, реасортанти вірусу, інгібітори нейрамінідази, вакцинопрофілактика.

Сучасні дослідження показали, що генна структура нового вірусу А/Н1Н1 є складною та до неї входять гени вірусу свинячого грипу, що вражають свиней Північної Америки; гени вірусу свинячого грипу, що вражають свиней Європи й Азії; гени вірусу пташиного грипу і гени вірусу людського грипу. По суті, гени нового вірусу отримані із чотирьох різних джерел.

На сьогодні стало зрозумілим, що пандемічні варіанти вірусу грипу виникають за допомогою як мінімум двох механізмів:

- реасортації між вірусами грипу тварин/птахів і людини;
- безпосередньої адаптації вірусу тварин/птахів до людини.

Свинячий грип є висококонтагіозним респіраторним захворюванням, спричиненим одним з вірусів грипу А, рідше – грипу С. Сучасна стратегія боротьби з вірусом грипу свиней (swine influenza virus, SIV) зазвичай передбачає використання відповідної комерційнодоступної вакцини.

Передача вірусів свинячого грипу людям є рідкістю. Однак це може відбуватися через контакт з інфікованими свинями або середовищами, контамінованими вірусами грипу свиней. Після того, як людина інфікується, вона може поширити вірус на інших людей, імовірно, так само, як розповсюджується сезонний грип (тобто через кашель або чхання).

Критерії CDC для підозри грипу А/Н1Н1 такі:

- початок гострого респіраторного захворювання з гарячкою в найближчі 7 діб після тісного спілкування з

особою, яка має підтверджену інфекцію, спричинену вірусом грипу A/H1N1, або

- початок гострого респіраторного захворювання з гарячкою протягом 7 днів від поїздки на територію, де було підтверджено один або кілька випадків грипу H1N1, або

- гостра респіраторна хвороба з гарячкою у людини, яка проживає в громаді, де було підтверджено принаймні один випадок грипу A/H1N1 [1].

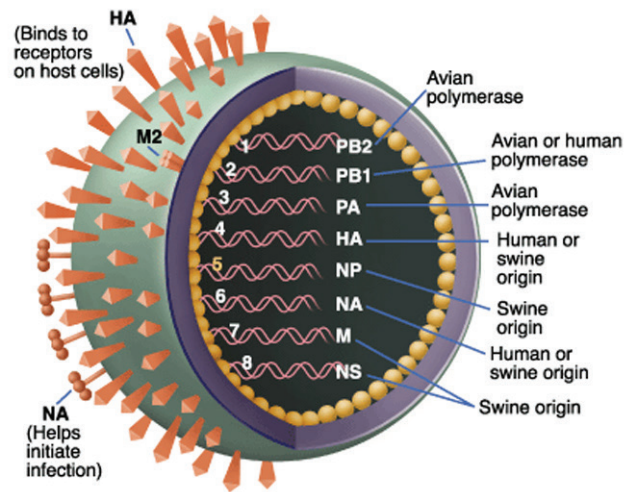
Етіологія

Віруси грипу, типу А, який здатний інфікувати людину, мають глікопротеїни гемаглютинин і нейрамінідазу. Гемаглютинин позначається літерою «Н» і нумерується від 1 до 16 (H16 був виявлений недавно), може розрізнятися за амінокислотним складом. Його вірусна функція полягає у зв'язуванні з клітинами господаря. Зокрема, він з'єднується зі сіаловою кислотою, розташованою на поверхні цільової клітини [2]. Глікопротеїн нейрамінідаза розщеплює полісіалічні поверхневі кислоти для того, щоб відбувся вихід вірусного «потомства». Нейрамінідаза має дев'ять різних амінокислотних послідовностей (N1-N9) [3]. Незважаючи на те, що існує безліч комбінацій двох вказаних глікопротеїнів, які «співпрацюють» для інфікування клітини хазяїна, лише три підтипи грипу А зазвичай забезпечують успішне зараження і передачу вірусу від людської клітини до людської клітини. Це звуження можливостей має вирішальне значення для здійснення контролю, вакцинації та лікування [4].

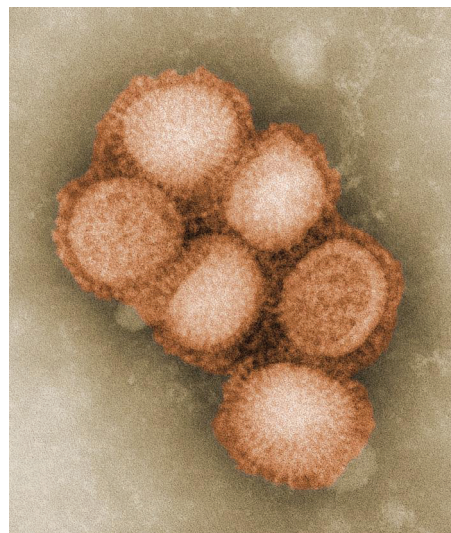
Які ж механізми походження пандемічних штамів і які біологічні характеристики необхідні для появи високотатогенного вірусу з пандемічним потенціалом?

Для вірусів грипу А характерна висока частота виникнення реасортантів внаслідок змішаного зараження, що зумовлено сегментарністю вірусного геному. Кожний з цих вірусів має 8 геномних сегментів [5]. Перевага реасортанта певного генного складу вважається результатом селекції, при якій з великого набору різних реасортантів відбирається саме той, що найбільше пристосований до репродукції в даних умовах [6]. Особливістю вірусів грипу є те, що у всіх восьми генних сегментах, найбільше в гені гемаглютиніну, відбуваються часті та непередбачувані мутації [7] (мал. 1, 2). Реасортація грає важливу роль у виникненні нових варіантів вірусів, зокрема в виникненні пандемічних штамів. Не можна відкидати можливості появи нового вірусу з більшою вірулентністю протягом пандемії [8].

Негативно забарвлена електронна мікрофотографія зображує деякі ультраструктурні особливості вірусу свинячого грипу A/CA/04/09. Надано CDC/ C.S. Goldsmith and A. Balish.



Мал. 1. Електронна структура віріона грипу [7].



Мал. 2. Електронна мікрофотографія вірусу A/CA/04/09 [7].

Історія

Відстеження спалахів свинячого грипу у людей повертається до розслідування пандемії грипу 1918 р. (так званої «іспанки»), яка заразила третину населення світу (приблизно 500 мільйонів людей) і спричинила приблизно 50 мільйонів смертей. У 1918 р. причину грипу у людей і його зв'язок з пташиним і свинячим грипом не зрозуміли. Інформації не було до 1930-х років, коли споріднені віруси грипу (тепер відомі як віруси H1N1) були виділені від свиней і потім від людей [9].

Страх перед пандемією грипу в 1976 р. призвів до національної кампанії в США, спрямованої на імунізацію майже всього населення. У жовтні того ж року приблизно 40 мільйонів людей отримали вакцину

A/NewJersey/1976/H1N1 (тобто вакцину проти свинячого грипу). Але невдовзі імунізація була зупинена через сильний зв'язок між вакциною та синдромом Гійєна-Барре (ГБС) [10]. Було зареєстровано близько 500 випадків ГБС, з 25 смертельними випадками через легеневі ускладнення [11].

Нещодавнє дослідження мало на меті визначити зв'язок між ГБС і вакциною від свинячого грипу 1976 р., оскільки наступні вакцини проти грипу не мали такої сильної кореляції. Nachatkin et al. встановили, що інюкуляція вакцини проти свинячого грипу 1976 р., а також вакцини проти грипу 1991-1992 і 2004-2005 рр. у мишей викликала вироблення антитіл до антигангіозиду (anti-GM1), який пов'язаний з розвитком ГБС. Вони запропонували подальші дослідження компонентів вакцини проти грипу, щоб визначити, яким чином ці компоненти спричиняють антигангіозидні ефекти [12].

Пандемічний грип A/H1N1 у 2009-2010 рр.

Спорадичні випадки грипу A/H1N1 у світі реєструвалися постійно. 18 березня 2009 р. вперше в Мексиці були зареєстровані випадки грипоподібних захворювань; спалах був підтверджений як грип A/H1N1 [13]. Підозрілі клінічні випадки було виявлено в 19 з 32 штатів країни, хоча лише 97 з мексиканських випадків були лабораторно підтверджені як грип A/H1N1 [14] (12 з них генетично ідентичні вірусам грипу A/H1N1 з Каліфорнії). Станом на 5 травня 2009 р. в Мексиці було підтверджено майже 600 випадків грипу H1N1, у тому числі 25 смертельних [15].

17 квітня 2009 р. CDC визначив, що два випадки фебрильних респіраторних захворювань у дітей, які проживали в сусідніх округах Південної Каліфорнії, були спричинені вірусом свинячого грипу A (H1N1) [16]. До 26 квітня 2009 р. міністерство охорони здоров'я та соціальних служб США оголосило про національну надзвичайну ситуацію, пов'язану з грипом A/H1N1, посиляючись на його значний вплив на національну безпеку [17]. Станом на 25 червня 2009 р. у США було зареєстровано 27717 лабораторно підтверджених випадків грипу H1N1 [18, 19, 20].

Встановлено, що в США за перші 6 місяців пандемії приблизно 22 мільйони людей захворіли на грип A/H1N1, майже 100 тисяч були госпіталізовані, а близько 3900 померли. Смертельні випадки включали близько 540 дітей віком до 18 років, 2900 дорослих у віці 18-64 років та близько 440 осіб похилого віку. Ці дані отримані з допомогою програми CDC – Emerging Infection Program, а не лише лабораторно підтверджених випадків [21].

11 червня 2009 р. ВООЗ підвищила рівень тривоги щодо пандемії до фази 6 (що свідчить про глобальну пандемію) через широке розповсюдження інфекції за межами Північної Америки – в Австралії, Великобрита-

нії, Аргентині, Чилі, Іспанії та Японії [14]. Станом на 1 вересня 2009 р. ВООЗ повідомила, що грип A/H1N1 був виявлений у більш ніж 200 000 людей у понад 100 країнах і що вона має інформацію про щонайменше 2185 підтверджених смертей.

Звіт ВООЗ щодо пандемії грипу 2009 р. показав, що майже у всіх країнах було зареєстровано випадки інфікування вірусом A/H1N1 з понад 17 000 смертей. У Сполучених Штатах Америки захворіло 59 мільйонів людей, з них 265 тисяч було госпіталізовано та 12 тисяч померло [22]. Станом на квітень 2010 р. в Індії було зареєстровано понад 2500 смертей [23].

У другій половині 2011 р. в США з'явився новий вірус свинячого грипу. Про 12 випадків з 5 штатів було повідомлено CDC в січні 2012 р. Новий штам, який отримав назву A/H3N2v, включав ген з пандемічного штаму людини й уражав переважно дітей. У 3 з 5 штатів (Пенсильванія, Мен і Індіана) цей вірус потрапив до людини від свині [24].

Епідеміологія

Вірус грипу A/H1N1 поширюється за допомогою повітряно-краплинного механізму. Тому необхідно дотримуватися санітарно-протиепідемічного режиму, передбаченого при епідеміях респіраторних вірусних інфекцій.

У зовнішньому середовищі вірус зберігає життєздатність протягом 2–8–72 год. Даних про можливу передачу цієї хвороби людям у результаті вживання в їжу належно обробленого й приготованого м'яса або інших продуктів свинини немає, хоча спалахи хвороби серед свиней мали місце у різних регіонах. Вірус «свинячого» грипу гине під час готування їжі при температурі 70 °C (160 °F).

У більшості людей імунітету до вірусів пандемічного грипу, який міг би запобігти розвитку цієї інфекції, немає.

У зв'язку з інтенсивною передачею каліфорнійського вірусу грипу від людини до людини формується пандемія грипу. Тут, звичайно, важливе значення мають вірулентність самого вірусу, існуючий серед людей перехресний імунітет у перехворілих на сезонний грип та інші фактори макроорганізму.

Хворий становить небезпеку для навколишніх осіб у кінці інкубаційного періоду й протягом 7 днів з моменту появи перших клінічних симптомів. Грип A/H1N1 є високонтагіозним респіраторним інфекційним захворюванням. Для нього характерні, як правило, високий рівень захворюваності і низькі показники смертності (1-4 %) [22].

Серед свиней вірус поширюється аерозольним шляхом, при прямому й непрямому контакті з хворою особою й свинями-носіями, в яких клінічних проявів хвороби немає. Серед цих тварин спалахи хвороби виникають цілий рік, а в зонах з помірним кліматом най-

частіше в холодну пору року – восени й взимку. Свинячий грип не підлягає повідомленню міжнародним органам охорони здоров'я тварин, тому масштаби його поширення серед тварин мало відомі. Найчастіше віруси свинячого грипу належать до підтипу H1N1, але серед свиней циркулюють й інші підтипи вірусу (H1N2, H3N1, H3N2). Поряд з вірусами свинячого грипу, як відзначалося, вказані тварини можуть бути також інфіковані вірусами пташиного й сезонного грипу людини. Є вагомі припущення, що свинячий вірус A/H3N2 був принесений у популяцію свиней людьми. Можливі випадки, коли свині інфікуються одночасно більш ніж одним вірусом, що дозволяє генам цих вірусів змішуватися. Це може призводити до появи вірусу грипу, що містить гени з різних джерел – так званого «химерного» вірусу. Таким чином, новий вірус свинячого грипу – реасортант і комбінує генетичний матеріал грипу свиней, птахів і людини.

Пандемія може охопити земну кулю, щонайменше, двома, а іноді й трьома хвилями.

У двох найбільших і найкраще документально зареєстрованих спалахах каліфорнійського грипу – у Мексиці й США – більше уражалася молодша вікова група населення, ніж під час сезонних епідемій грипу. Саме молодий вік пацієнтів з тяжкими й смертельними інфекціями є особливістю цих спалахів хвороби [24, 25].

Патофізіологія

Частиною процесу, який дозволяє вірусам грипу проникати в клітини, є розщеплення вірусного гемаглютинінового білка людською протеазою [27]. Слабковірулентні й авірулентні віруси мають таку структуру гемаглютиніну, яку спроможні розщеплювати тільки протеази, що знаходяться в горлі і легенях, тому ці віруси не можуть інфікувати інші тканини. Однак у високовірулентних штаммах, таких як H5N1, гемаглютинін може розщеплюватися широким спектром протеаз, даючи змогу вірусу поширюватися по всьому тілу [26].

Білок вірусного гемаглютиніну відповідає за визначення видів, які може інфікувати штам і де в дихальних шляхах людини він зв'язується [28]. Штами, які легко передаються між людьми, мають білки гемаглютиніну, що зв'язуються з рецепторами у верхніх дихальних шляхах. Навпаки, високолетальний штам H5N1 зв'язується з рецепторами, які в основному виявляються в нижніх дихальних шляхах. Ця відмінність може спричинити те, що штам H5N1 викликає тяжку вірусну пневмонію, але слабо передається людям під час кашлю і чхання [29, 30].

Загальні симптоми грипу, такі як лихоманка, біль голови та втома, є результатом утворення кількості прозапальних цитокінів і хемокінів (таких як інтерферон і фактор некрозу пухлини), що утворюються в інфікованих тканинах [31]. Ця масивна імунна реакція може при-

звести до небезпечної для життя цитокінової бурі. Вважається, що цей ефект є причиною високої летальності від пташиного грипу H5N1 [32] і пандемічного штаму 1918 року [33, 34]. Інша можливість полягає в тому, що такі великі кількості цитокінів є лише результатом масової вірусної реплікації, й імунна відповідь сама не погіршує перебіг захворювання [35]. Грип запускає запрограмовану загибель клітин (апоптоз) [36].

Клініка

Клінічна картина пандемічного грипу різноманітна і варіює в широких межах – від безсимптомної інфекції, афебрильного захворювання до тяжких форм з ураженням легень і смерті хворого. Характерним є ураження верхніх і нижніх дихальних шляхів.

Інкубаційний період коливається від 10-12 годин до 7 днів. Хвороба розпочинається раптово: з'являються озноб, лихоманка (температура тіла різко підвищується до 38-40 °C), головний біль, закладання носа, біль у горлі, міалгії. Швидко приєднуються нежить і кашель. Хворі сонливі, зникає апетит. Можлива поява симптомів ураження шлунково-кишкового тракту: біль у животі, нудота, блювання, діарея. У цілому рівень токсикозу значно перевищує інтенсивність катаральних явищ.

У більшості випадків захворювання перебігає легко, при своєчасному лікуванні, за відсутності ускладнень хворі видужують протягом 7-9 днів. При тяжкому перебігу можливе виникнення пневмонії, іноді швидко розвивається дихальна недостатність зі стрімким прогресуванням респіраторного дистрес-синдрому. За таких обставин, незважаючи на штучну вентиляцію легень, протягом 1-2 тижнів хворий може померти.

Групою ризику є вагітні, діти до 5 років, люди старше 65 років і особи будь-якого віку, що мають обтяжливі хронічні захворювання.

Ускладнення при пандемічному грипі – основна причина підвищеної летальності. Найнебезпечнішим ускладненням, що зумовлене вірусом грипу типу A/H1N1, є первинна пневмонія. Запалення легень може бути суто вірусної етіології, а також вірусно-бактерійної природи.

Первинне (вірусне) запалення легень, як правило, розвивається на 2-3-й день від початку захворювання з появи симптомів дихальної недостатності. Дихання стає прискореним (в 2-3 рази частіше норми), поверхневим, із залученням м'язів діафрагми, черевного пресу. З'являються симптоми нестачі кисню (ціаноз, посиніння носогубного трикутника, пальців рук, ніг), задишка, сухий, малопродуктивний кашель із відходженням прозорої мокроты. Так формується респіраторний дистрес-синдром, в основі якого набряк легеневої тканини.

Пневмонія бактерійної етіології розвивається, як правило, на 7-10-у добу хвороби. На відміну від первинного запалення характерними є посилення кашлю, болю

у грудях, виділення з легень мутне, з гнійним відтінком. Вторинна інтоксикація викликає нову хвилю гіпертермії і погіршення самопочуття. Лікування тривале, до 1,5-2 міс., одужання залежить від своєчасного виявлення збудника. Майже половина всіх бактерійних пневмоній обумовлена пневмококами, у кожного 6-го пацієнта можна виявити золотистий стафілокок, рідше – гемофільну паличку. При стафілококовій пневмонії існує небезпека формування абсцесу(ів) легень.

Пневмонії змішаної етіології проявляються спектром симптомів, що змінюються протягом захворювання. Лікування комплексне, тривале, в умовах стаціонару.

У випадку ускладнення грипу А/Н1N1 пневмонією з'являються такі ознаки:

- часте дихання, наростаюча задишка, синюватий відтінок шкіри, пітливість;
- постійний кашель, біль у грудях, розсіяні вологі хрипи в легенях;
- сильний біль голови, підвищена сонливість, млявість у поєднанні з запамороченнями, епізодами сплутаної свідомості;
- нестримна, повторна блювота, в ранньому віці – часті зригування.

Серед інших ускладнень пандемічного грипу трапляються перикардит, міокардит, геморагічний синдром, тромби, нефрит, енцефаліт, серозний менінгіт.

Лікарі й допоміжний медичний персонал повинні уважно стежити за можливим погіршенням клінічної картини, на що вказують утруднення дихання, біль у грудях, кашель з мокротинням, сплутаність свідомості, та негайно приймати адекватне рішення.

Необхідно враховувати преморбідний стан пацієнтів (знижений імунітет, хронічні легеневі й серцево-судинні захворювання, діабет, вагітність).

Можливі загострення наявних хронічних захворювань і приєднання бактерійних інфекцій. Вторинні інфекції, рабдоміоліз із нирковою недостатністю, міокардит значно погіршують перебіг грипу А/Н1N1 [37].

Виділяють неускладнений та ускладнений грип, легкий, середньотяжкий та тяжкий перебіг. Трапляються блискавичний перебіг грипу, який надзвичайно тяжкий.

Діагностика

Рекомендації для здійснення первинної діагностики грипу А (Н1/Н1)-Каліфорнія. Клінічні критерії [24, 38, 39]:

- різке підвищення температури тіла до 38-40 °С, що супроводжується ознобом;
- кашель, явища риніту;
- біль й запальні явища в горлі;
- головний біль, м'язові й суглобові болі;
- загальна слабкість;
- слюзотеча, подразнення очей;
- блювота й діарея (в деяких випадках).

Епідеміологічні критерії:

- контакт з хворим, у якого підтверджено інфікування вірусом пандемічного грипу А/Н1N1-Каліфорнія, за 7 днів до появи перших клінічних ознак захворювання.
- контакт з хворим на гостре респіраторне захворювання нез'ясованої етіології, яке закінчилося летальним наслідком через 7 днів після появи перших клінічних симптомів захворювання.
- відомості про виїзд або перебування пацієнта у країні чи на території, де є повідомлення про спалах грипу А (Н1/Н1)-Каліфорнія, протягом останнього тижня до початку захворювання.

В неускладнених випадках грипу виявляють: лейкопенію або нормоцитоз, нейтропенію, лімфоцитоз, ШОЕ не збільшена, в ускладнених випадках – лейкоцитоз, зростання ШОЕ, нейтроцитоз. У загальному аналізі сечі – можливі сліди білка без інших змін; при ускладненнях – протеїнурія, циліндрурія, лейкоцитурія, можлива гематурія та інші зміни.

Досі не існує точного швидкого діагностичного тесту на виявлення інфікування вірусом пандемічного грипу А/Н1N1. Наявні в продажі «швидкі тести» для сезонного грипу вимагають критичного ставлення до позитивних результатів. При використанні цих тестів, як позитивні, так і негативні результати повинні сприйматися з обережністю, адже у них не врахована специфічність нового вірусу грипу, необхідна для його ідентифікації.

Матеріал для лабораторних досліджень забирають із глибоких носових ходів (мазок з носа), носоглотки (мазок з носоглотки), горла або, при можливості, з рідини, вилученої з бронхів. Рекомендується брати матеріал у пацієнта з кількох місць: з носа або носоглотки й горла, що може полегшити виявлення вірусу. Поки що не встановлено, які саме аналізи дають найбільш точні діагностичні результати. Забір біоматеріалу повинен проводитися з належною обережністю, оскільки працівник може інфікуватися секретами з дихальних шляхів пацієнтів.

Діагноз підтверджується за допомогою одного з таких лабораторних методів.

1. Експрес-методи:

а) експрес-метод імунофлюоресценції (за допомогою специфічних флюоресцентних антитіл) – визначають антигени вірусу грипу в мазках і відбитках з носа, оброблених специфічними грипозними флюоресцентними сироватками. Утворений комплекс антиген-антитіло яскраво світиться в цитоплазмі клітин циліндричного епітелію з носа хворих і чітко виявляється в люмінесцентному мікроскопі;

в) імунохроматографічний експрес-метод (не вимагає лабораторного оснащення, навчених фахівців, може застосовуватися безпосередньо біля ліжка хворо-

го, результат отримується через 15-20 хв.), дозволяє встановити тип і серотип вірусу грипу.

2. ПЛР у реальному часі (забезпечує найшвидше й точне підтвердження інфікування вірусом).

3. Виділення чистої культури вірусу з матеріалу від хворого шляхом зараження клітинних культур або курячих ембріонів з наступною ідентифікацією виділеного вірусу (позитивна вірусна культура).

4. Серологічні методи більше придатні для ретроспективної діагностики грипу. Досліджують парні сироватки крові, взяті у хворих в гострий період хвороби (до 5-го дня від початку захворювання) і в період реконвалесценції – через 12-14 днів. Діагностичне значення має зростання титру антитіл до вірусу грипу А/Н1N1 в парних сироватках крові пацієнтів у 4 рази і більше. Найбільш інформативними в серологічній діагностиці є реакції імуноферментного аналізу, мікронейтралізації та реакція гальмування гемаглютинації [38].

5. Експрес-аналізи на антиген вірусів грипу типу А, можливо, його виявлять, але через низьку чутливість, можуть дати хибні негативні результати. Антитіла, використовувані в імунофлюоресцентних й інших імунологічних аналізах, не завжди зв'язуються з мішенями на віруси, що призводить до хибних негативних результатів. Праймери, що використовуються сьогодні у ПЛР-діагностиці для субтитрування вірусу грипу типу А, можуть не виявляти віруси тварин. Єдиним надійним засобом підтвердження грипу свиней типу А/Н1N1 буде виділення вірусу (воно повинне здійснюватися в умовах лабораторії з високим рівнем захисту) і, принаймні, часткове секвенування геному. Часткове або повне секвенування вірусного геному із клінічних зразків, по можливості, забезпечить точну ідентифікацію штаму.

Диференційний діагноз

Встановлення діагнозу пандемічного грипу в період епідемічного спалаху не становить труднощів за наявності типових клінічних проявів і частки грипу серед усіх гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) коло 90 % [37, 38]. У міжепідемічному періоді, коли переважають атипові форми грипу, клінічно його складно відрізнити від інших гострих респіраторних інфекцій, оскільки частка грипу в цей час становить біля 3-5 % від загальної кількості хворих.

Диференційну діагностику грипу необхідно проводити як з гострими респіраторними захворюваннями, так і з рядом інших інфекцій, які починаються з підвищення температури тіла, інтоксикації та катаральних явищ [39].

Необхідно враховувати контакт із хворими, які проживають у місцях, ендемічних щодо свинячого грипу, або ж з особами, які недавно відвідували ці регіони за 7 днів до появи перших симптомів.

Лікування

Госпіталізація або протівірусна терапія більшості пацієнтів у зв'язку з легкістю захворювання, швидше за все, не знадобляться. Хворих з тяжким перебігом грипу розміщують у бокси або одномісні палати із зачиненими дверима, негативним тиском і 6-12-разовим загальним повітряобміном протягом однієї години. Повітря із приміщення може відкачуватися на вулицю або рециркулювати через спеціальні фільтри. Відсмоктування ексудату, а також проведення бронхоскопії або інтубації хворого необхідно здійснювати в процедурній кімнаті з негативним тиском повітря.

На сьогодні єдиної медикаментозної терапії грипу немає. Арсенал лікувальних засобів охоплює практично всі можливі способи впливу на інфекційний процес, однак часто це не дає бажаних результатів, незважаючи на те, що число антивірусних засобів продовжує збільшуватися [40-43].

На реальну ефективність будь-яких протигрипозних хіміопрепаратів можна розраховувати передусім за умови їх використання в перші 24-48 год від маніфестації клінічних проявів хвороби, причому їх дієвість прогресивно знижується з плином часу [44, 45]. Доведено, що чутливість вірусів грипу до існуючих протівірусних препаратів вибірково й не завжди достатня [46, 47].

Слід зазначити, що застосування для лікування багатьох препаратів, таких як амбен, дибазол, оксолінова мазь, теброфен, флореналь не має достатніх підстав з погляду доказової медицини, оскільки їх ефективність не вивчалася в рандомізованих клінічних дослідженнях.

Є три групи протигрипозних препаратів, що володіють доведеною клінічною ефективністю: блокатори M_2 -каналів (амантадин, ремантадин), інгібітори вірусної нейрамінідази (занамівір, озельтамівір) і синтетичні нуклеозиди (рибавірин) [48].

Протівірусний ефект амантадину і ремантадину реалізується шляхом блокування особливих іонних M_2 -каналів вірусу грипу А, у зв'язку з чим порушується його здатність проникати в клітини і вивільняти рибонуклеопротеїд. Тим самим пригнічується найважливіша стадія реплікації вірусів. За даними досліджень Centers for Disease Control and Prevention (CDC), ці препарати неефективні в лікуванні та профілактиці грипу, оскільки майже 92,0 % вірусів грипу А не чутливі до нього [49, 50].

У гонитві за найбільш ефективними етіотропними препаратами, які можна було б використовувати при грипі, більшість лікарів зупинила свій вибір передусім на двох препаратах – озелтамівірі (таміфлю) і занамівірі (реленза) [51-54]. Відзначимо, що тільки озелтамівір можна використовувати як системний засіб [55, 56].

Механізм дії озелтамівіру полягає у пригніченні нейрамінідази (сіалідази) – одного з ключових ферментів, що беруть участь у реплікації вірусів грипу А і В. Завдяки цьому порушується здатність збудників проникати в здорові клітини, гальмується вихід віріонів з інфікованої клітини і зменшується їх стійкість до інактивуючої дії слизистого секрету дихальних шляхів. Крім того, інгібітори нейрамінідази зменшують продукцію деяких цитокінів, перешкоджаючи розвитку місцевої запальної реакції і послаблюючи системні прояви вірусної інфекції [57].

У розвитку вірусної пневмонії при грипі ефективність зазначеного препарату істотно обмежена – тільки за умови максимально раннього його призначення – ще в інкубаційному періоді і в перші 24-48 год від початку клінічних проявів. Від цього прямо залежить успіх етіотропного лікування, а отже – і прогноз при грипі [58-60]. Пізніше ефективність препарату практично з кожною годиною знижується, оскільки період інфікування вірусом чутливих до нього клітин становить всього декілька годин (в середньому не більше 40 год), після чого уражені клітини гинуть, а вірусемія така ж швидкоплинна і короткочасна [61].

Перед сезонною епідемією грипу управління з контролю за продуктами і ліками США вперше схвалило новий препарат від грипу – ксофлюзу (xofluza, балоксавір марбоксил). Кілька місяців тому препарат вже був схвалений в Японії. Ксофлюза – препарат класу інгібіторів ендонуклеази, що блокує вірусну реплікацію. Для досягнення терапевтичного ефекту ліки потрібно прийняти при перших же симптомах інфекції, не пізніше 48 год від початку захворювання [61].

Нещодавно в Україні зареєстровано медикамент з РНК дріжджів нуклекс, який містить високо очищену РНК, що складається в основному з 20-25 нуклеотидів. Цей препарат вже добре зарекомендував себе при багатьох інфекційних захворюваннях як противірусний засіб. Визначено високу противірусну дію препарату з РНК дріжджів на пандемічний штам вірусу грипу *in vitro*. Його ефективна доза становить 0,5 мг/мл при індексі селективності >10, а найбільша переносима концентрація – 5,0 мг/мл. Препарат у такій концентрації більше як на три логарифми пригнічував титр пандемічного вірусу в культурі клітин Нер2. Доведено противірусну дію медикаменту з РНК дріжджів до пташиного грипу A/mallard/Pensilvania/10218/84(H5N) *in vitro* [62].

Пошук та розробка нових противірусних препаратів триває. Можна сподіватись, що вони будуть ефективніші за існуючі й знизять ризик розвитку резистентності вірусів.

Профілактика

ВООЗ орієнтує медичних працівників направляти зусилля на зупинку поширення вірусу грипу А/Н1Н1,

швидке виявлення захворілих і надання їм адекватної допомоги.

Необхідно провітрювати приміщення (використовуючи вікна й двері), якнайчастіше мити руки (особливо після кашлю або чхання) з милом і водою або обробляти їх за допомогою мийних засобів для рук на спиртовій основі. Треба рідше торкатися до очей і носа, не торкатися до поручнів. Варто уникати перебування в місцях великого скупчення людей, а при зустрічі з хворим, підозрілим на грип, намагатися зберігати дистанцію (не менше 1-2 м), дотримуватися здорового способу життя, систематично приймати вітамін С.

Профілактичні заходи в стаціонарах проводяться як стосовно хворих, так і медперсоналу [24].

Хворі

- госпіталізуються в окремі палати або ізолятори;
- необхідно дотримуватися особистої гігієни;
- повинні користуватися носовими хустками (краще одноразовими), які потім утилізуються (як і маски);
- при виході з палати (ізолятора) повинні знімати хірургічну маску;
- обмежити число працівників охорони здоров'я/відвідувачів, які контактують із пацієнтом.

Посуд і предмети побуту миються й піддаються дезінфекції у встановленому порядку (як і при сезонному грипі).

Медичний персонал

- повинен використовувати одноразові гумові рукавички, чисті медичні (нестерильні) халати й припасовані захисні окуляри для запобігання кон'юнктивального інфікування;
- повинен носити одноразовий респіратор через можливе аерозольне зараження при заборі від хворих біоматеріалу, при проведенні ендотрахеальної інтубації, інгаляції, бронхоскопії й реанімаційних заходів з інтубацією або серцево-легеневою реанімацією;
- після зняття гумових рукавичок, контакту з виділеннями з респіраторного тракту необхідно обов'язково мити руки з милом або обробляти дезінфектантами.

Профілактичні запобіжні заходи в стаціонарі відносно передачі збудника повітряно-краплинним шляхом повинні проводитися при всіх маніпуляціях протягом 7 днів від початку захворювання або до зникнення симптоматики. У лабораторіях при роботі з клінічними зразками від пацієнтів, які ймовірно занедужали грипом типу А/Н1Н1, треба дотримуватись найсуворіших заходів безпеки. До запобіжних заходів належить захист власних дихальних шляхів за допомогою добре прилягаючого респіратора або ватно-марлевої маски чи захисних засобів вищого рівня (захисних костюмів, бахіл, хірургічного халата, подвійних рукавичок, захисних окулярів або щитка для за-

хисту обличчя). Відходи знищують відповідно до діючих санітарних правил.

Для самоконтролю за станом здоров'я медичного персоналу необхідно проводити щоденні виміри температури тіла. Про будь-яке нездужання, тим більше нежить або закладення носа, біль у горлі, кашель, підвищення температури тіла, варто негайно повідомити свого керівника.

Нині для профілактики грипу застосовують в основному інактивовані грипоznі вакцини – препарати, що містять антигени вірусів грипу актуальних штамів. Вони належать до трьох серотипів вірусу грипу: А/Н1N1, А/Н3N2 і В. Вірус грипу вирощують у курячих ембріонах, інактивують і ретельно очищають від білків та інших баластних компонентів.

Використовуються 3 види інактивованих грипоznих вакцин: цільновіріонні, спліт-вакцини і субодичні вакцини [24, 38].

Цільновіріонна вакцина містить інактивовані високоочищені незруйновані (цілісні) віріони вірусу грипу.

Спліт-вакцина (ваксигрип, бегривак, флюарикс, арепанрикс, паненза) містить зруйновані інактивовані віріони вірусу грипу. До її складу входять всі віріонні білки вірусу, не тільки поверхневі, але й внутрішні антигени. За рахунок високого очищення в ній немає вірусних ліпідів і білків курячого ембріону.

Субодична вакцина (інфлювак, агрипал, грипол) складається лише з двох поверхневих вірусних білків – гемаглютиніну і нейрамінідази – які найважливіші для індукції імунної відповіді проти грипу. Решта білків віріону і курячого ембріону видаляється при очищенні.

З перерахованих вакцин цільновіріонна вакцина дещо реактогенніша, особливо для маленьких дітей; субодичні вакцини менш реактогенні.

Щеплення проти грипу здатне індукувати захисний рівень протигрипоznих сироваткових антитіл у більшості вакцинованих, зокрема дітей, починаючи з 6-місячного віку, і в старших осіб, та приводить до утворення секреторних антитіл у носоглотці. Враховуючи слабку реактогенність спліт-вакцини і субодичної вакцини, їх застосування доцільне для осіб різного віку, починаючи з 6 міс. життя, зокрема для людей з хронічними захворюваннями легень, серця та іншими патологічними станами.

Розвиток імунітету починається з 2-го дня після вакцинації, досягає максимуму на 15-30-й день після щеплення і триває всього 6-12 міс., що вимагає щорічного повторення вакцинації. Профілактична ефективність – 70-90 %.

Протипоказання до вакцинації від грипу:

- гостре захворювання або загострення хронічного захворювання в день вакцинації;

- алергія на білок курячих яєць;

- алергічні реакції на інші компоненти препарату;

- тяжкі алергічні реакції на попереднє щеплення конкретним препаратом.

На сьогодні альтернативи вакцинації немає. Тож слід щепити від сезонного грипу передусім представників так званої групи ризику (медпрацівників, вагітних, дітей, осіб, які мають хронічні недуги), а також усіх бажаючих. Для досягнення колективного імунітету необхідно провакцинувати не менше 25-30 % населення.

Найпростішим і ефективним способом профілактики грипу є так зване соціальне дистанціювання, тобто перебування далеко від інших людей, які можуть бути інфіковані. Якщо інфекція розповсюджується в суспільстві, необхідно уникати великих зборів, скупчень людей на роботі і, якщо можливо, перебувати вдома.

Рекомендується ретельно і достатньо часто мити руки з милом або дезінфікуючими розчинами на спиртній основі. Експерти ВООЗ згодні з тим, що миття рук може сприяти запобіганню вірусних інфекцій, зокрема звичайного і свинячого грипу. Як показало дослідження, невеликі крапельки, що містять вірус, можуть затриматися на стільниці, телефонах та інших поверхнях, і вірус може бути переданий через пальці в рот, ніс або очі. Етанол у вигляді гелю або піни добре знищує віруси і бактерії на поверхні різних предметів [1, 24, 51].

Нині проводиться щоденний моніторинг епідемічної ситуації у світі щодо грипу Н1N1. В аеропортах здійснюється контроль (з термометрією) за станом здоров'я громадян, які в'їжджають у країну з неблагополучних за грипом Н1N1 країн. При виявленні осіб з ознаками захворювання проводиться їх госпіталізація і лабораторне обстеження для уточнення діагнозу [52].

Література

1. CDC. Interim Guidance on Specimen Collection and Processing for Patients with Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection. Centers for Disease Control and Prevention. – Режим доступу: <http://www.cdc.gov/swineflu/specimencollection.htm>. Accessed: April 28, 2009.
2. Role of the Hemagglutinin-Neuraminidase Protein in the Mechanism of Paramyxovirus-Cell Membrane Fusion / [T. Takimoto, L. Garry Taylor, C. Hellen, et al.] // *Journal of Virology*. – PubMed. – 2002. – режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC136693/>.
3. Divergent Genetic Evolution of Hemagglutinin in Influenza A/H1N1 and A/H1N2 Subtypes Isolated in the South-France Since The Winter of 2001-2002 / [A. Farress, G. Cartet, O. Ferraris, H. Norder, et al.] // *Journal of Clinical Virology*. – 2005. – 33(3). – P. 230-236.
4. Lindsay N. The Science of Swine Flu: What Does H1N1 Mean? / N. Lindsay // *Human Infections*. – 2010 – режим доступу: http://human-infections.suite101.com/article.cfm/the_science_of_swine_flu.
5. Christensen, Stephen A. How H1N1 Infects Human Cells: Hemagglutinin and Neuraminidase Are Viral Attack Proteins / S.A. Christensen // *Human Infections*. – 2009. – режим доступу: http://human-infections.suite101.com/article.cfm/how_h1n1_infects_human_cells.
6. Characterization of Triple Reassortant H1N1 Influenza A Viruses From Swine in Ohio / [H.M. Yassine, M. Khatri, Y.J. Zhang et al.] // *Veterinary Microbiology*. – 2009. – N 139. – P. 132-139.
7. H1N1. – режим доступу: <https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/H1N1>
8. Zheng K., SongNian H., TianXian L. Genome Evolution of Novel Influenza A (H1N1) Viruses In Humans. – *Science In China Press*. – 2009. – Vol. 54, N 13. – P. 132-139.
9. Taubenberger J.K., Morens D.M. 1918 Influenza: the mother of all pandemics / J.K. Taubenberger, D.M. Morens // *Emerg Infect Dis*. – 2006. – Vol.12, N 1. – P. 15-22.
10. Roan S. Swine flu «debacle» of 1976 is recalled / S. Roan // *LA Times*. – 2009. – Режим доступу: <http://articles.latimes.com/2009/apr/27/science/sci-swine-history27>.
11. Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. / [C. Vellozzi, D.R. Burwen, A. Dobardzic, et al.] // *Vaccine*. – 2009. – Vol. 27, N 15. – P. 2114-2120.
12. Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome / [Nachamkin I., Shadomy S.V., Moran A.P., Cox N., Fitzgerald C., Ung H.] // *J Infect Dis*. – 2008. – Vol. 198, N 2. – P. 226-233.
13. World Health Organization. Influenza-like illness in the United States and Mexico. WHO Epidemic and Pandemic Alert and Response. – режим доступу: http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html. Accessed: April 27, 2009.
14. WHO. Influenza A (H1N1): Special Insights. World Health Organization. – режим доступу: <http://www.who.int/en/> Accessed: September 1, 2009.
15. McNeil D.G., Jr. U.S. Declares Public Health Emergency Over Swine Flu. *New York Times* / D.G. McNeil, U.S. Jr. – режим доступу: <http://www.nytimes.com/2009/04/27/world/27flu.html?th&emc=th>.
16. CDC. Swine influenza A (H1N1) infection in two children Southern California, March-April 2009. – режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390508>
17. U.S. Department of Health and Human Services. Determination That a Public Health Emergency Exists. – Режим доступу: http://www.hhs.gov/secretary/phe_swh1n1.html. Accessed: April 27, 2009.
18. CDC. Swine Influenza (Flu). Centers for Disease Control and Prevention. – режим доступу: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>. Accessed: September 1, 2009.
19. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. / [Dawood F.S., Jain S., Finelli L., et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – Vol. 360, N 25. – P. 2605-2615.
20. CDC. Update: novel influenza A (H1N1) virus infections – worldwide. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444146>.
21. CDC. Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April-October 17, 2009. – Режим доступу: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm.
22. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection / [Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z.] // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 362, N 18. – 1708-1719.
23. Bronze M. H1N1 influenza (swine flu). – Режим доступу: <https://emedicine.medscape.com/article/1807048-overview>.
24. Гострі респіраторні інфекції / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.]; за ред. М.А. Андрейчин, В.П. Малого. – Тернопіль: ТДМУ, 2011. – 304 с.
25. Taubenberger J.K., Morens D.M. The pathology of influenza virus infections / J.K. Taubenberger, D.M. Morens // *Annual Review of Pathology*. – 2008. – N 3. – P. 499-522.
26. Korteweg C., Gu J. Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans / C. Korteweg, J. Gu // *The American Journal of Pathology*. – 2008. – Vol. 172, N 5. – P. 1155-1170. doi:10.2353/ajpath.2008.070791. PMID 2329826. PMID 18403604.
27. Steinhauer D.A. Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus / D.A. Steinhauer // *Virology*. – Vol. 258, N 1. – P. 1-20. doi:10.1006/viro.1999.9716. PMID 10329563.
28. Evolving complexities of influenza virus and its receptors / Nicholls JM, Chan RW, Russell RJ, et al. // *Trends in Microbiology*. – 2008. – Vol. 16, N 4. – P. 149-157. doi:10.1016/j.tim.2008.01.008. PMID 18375125.
29. Avian flu: influenza virus receptors in the human airway / [K. Shinya, M. Ebina, S. Yamada, M. Ono, et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 440, N 7083. – P. 435-436. doi:10.1038/440435a. PMID 16554799.
30. Human and avian influenza viruses target different cells in the lower respiratory tract of humans and other mammals / D. Van Riel, V.J. Munster, E. de Wit, G.F. Rimmelzwaan, et al. // *The American Journal of Pathology*. – 2007. – Vol. 171, N 4. – P. 1215-1223. doi:10.2353/ajpath.2007.070248. PMID 1988871. PMID 17717141.
31. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza / R. Eccles // *Lancet Infect Dis*. – 2006. – Vol. 11, N 5. – P. 718-725. doi:10.1016/S1473-3099(05)70270-X. PMID 16253889.
32. Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? / [C.Y. Cheung, L.L. Poon, A.S. Lau, W. Luk, et al.] // *Lancet*. – 2006. – Vol. 360, N 9348. – P. 1831-1837. doi:10.1016/S0140-6736(02)11772-7. PMID 12480361.
33. Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus / D. Kobasa, S.M. Jones, K. Shinya, J.C. Kash, et al. // *Nature*. – 2007. – Vol. 445, N 7125. – P. 319-323. doi:10.1038/nature05495. PMID 17230189.
34. Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus / J.C. Kash, T.M. Tumpey, S.C. Proll, V. Carter, et al. // *Nature*. – Vol 443, N 7111. – P. 578-581.
35. Beigel J., Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza / J. Beigel, M. Bray // *Antiviral Research*.

– 2008. – Vol. 78, N 1. – P. 91-102. doi:10.1016/j.antiviral.2008.01.003. PMC 2346583. PMID 18328578.

36. Spiro Stephen G., Silvestri Gerard A., Agustí A. *Clinical Respiratory Medicine / Elsevier Health Sciences.* – 1000 p.

37. Васильєва Н.А. Аналіз інформативності лабораторної діагностики грипу та інших ГРВІ / Н.А. Васильєва, Л.Я. Дементьєва, Я.І. Йосик // *Інфекційні хвороби, ТДМУ.* – 2011. – № 4. – С. 14-16.

38. Наказ МОЗ України № 499 від 16.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при грипі та гострих респіраторних інфекціях». – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140716_0499.html.

39. Наказ МОЗ України від 07.11.2009 р. № 813 «Про затвердження Алгоритму надання медичної допомоги хворим на пандемічний грип, викликаний вірусом А Н1/Н1 Каліфорнія». – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20091111_813.html.

40. Чекман І.С. Грип та гострі респіраторні вірусні захворювання: фармакологічний аспект / І.С. Чекман // *Сучасні інфекції.* – 2010. – № 1. – С. 20-29.

41. Antiviral treatment among older adults hospitalized with influenza, 2006-2012 / [M.L. Lindegren, H. Talbot, J. Williams, K. Edwards] // *Options for the Control of Influenza VIII (5-10 september 2013, Cape Town, South Africa): Abstract.* – P. 211.

42. Individual patient data (IPD) meta-analysis investigating the impact of antiviral use on severe patient outcomes during the 2009-2010 influenza A(H1N1)pdm09 pandemic, on behalf of the PRIDE Research Study Consortium / [S. G. Muthuri, P. Myles, J. Leonardi-Bee] // *Options for the Control of Influenza VIII (5-10 september 2013, Cape Town, South Africa): Abstract.* – P. 515.

43. Андрейчин М.А. Проблема грипу А/Н1Н1: історія і сучасність / М.А. Андрейчин, В.С. Копча // *Інфекційні хвороби.* – 2009. – № 4. – С. 5-19.

44. Belshe R.B. The Origins of Pandemic Influenza – Lessons from the 1918 / R.B. Belshe // *New. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, N 21. – P. 2209-2211.

45. Руденко А.А. Клиника, дифференциальная диагностика, лечение гриппа и других ОРЗ / А.А. Руденко // *Профілактична медицина.* – 2009. – № 1. – С. 84-91.

46. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and metaanalysis of observational studies / J. Hsu, N. Santesso, R. Mustafa // *Ann. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 156, N 7. – P. 512-524.

47. Сучасні етіотропні противірусні хіміопрепарати / [В.С. Копча, Н.Г. Завіднюк, Н.А. Ничик та ін.] // *Інфекційні хвороби.* – 2013. – № 1. – С. 84-95.

48. Case-control study of clinical features of influenza in hospitalized patients / H.M. Babcock, L.R. Merz, E.R. Dubberke, V.J. Fraser // *Infection Control and Hospital Epidemiology.* – 2008. – Vol. 29, N 10. – P. 921-926.

49. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1) – New York City, May 2009 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2010. – Vol. 58, N 51. – P. 1436-1440.

50. End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and lifethreatening disease / [M.G. Ison, M.D. de Jong, K.J. Gilligan et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 201, N 11. – P. 1654-1662.

51. Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza Recommendations and Reports. – 2011. – Vol. 60, N 1. – 26 p.

52. Наказ МОЗ України від 13.11.2009 р. № 832 «Про внесення змін до наказу МОЗ від 20.05.2009 №189-Адм «Про затвердження Протоколу діагностики та лікування нового грипу А Н1/Н1 Каліфорнія у дорослих». – Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20091113_832.html.

53. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza ('swine influenza'). Режим доступу: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-pandemic-h1n1-influenza-swine-influenza>

54. George P.M. Pharmacology and therapeutic potential of interferons / P.M. George, R. Badiger, W. Alazawi // *Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 135, N 1. – P. 44-53.

55. Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients / [S.G. Muthuri, P.R. Myles, S. Venkatesan et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 15, N 207 (4). – P. 553-563.

56. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A / A. Rodríguez, E. Díaz, I. Martín-Loeches // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2011. – N 66. – P. 1140-1149.

57. Jernigan D. Global Influenza Threats and Risk Assessment, Centers for Disease Control / D. Jernigan // *Influenza and Other Respiratory Virus Infections: Advances in Clinical Management: Third ISIRV-Antiviral Group Conference (4-6 June 2014, Tokyo, Japan).* – P. 17.

58. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. – 32 p.

59. Pandemic Influenza A H1N1 Clinical management Protocol and Infection Control Guidelines. – 17 p.

60. Influenza Antiviral Drug Resistance. – Режим доступу: <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/antiviralresistance.htm>.

61. Proven results based on 2 pivotal clinical trials. – Режим доступу: <https://www.xofluza.com/hcp/why-xofluza/efficacy.html>

62. Антигрипозна активність препарату Нуклекс / [З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, Л.Д. Жаркова та ін.] // *Доп. НАН України.* – 2010. – № 9. – С. 191-196.

Reference

1. CDC. (2009). Interim Guidance on Specimen Collection and Processing for Patients with Suspected Swine Influenza A (H1N1) Virus Infection. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov>. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/swineflu/specimen-collection.htm>.
2. Takimoto, Toru, Garry L. Taylor, Hellen C. Connaris, Susan J. Crennel, & Allen Portner (2002). *Role of the Hemagglutinin-Neuraminidase Protein in the Mechanism of Paramyxovirus-Cell Membrane Fusion*. PubMed. Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC136693/>.
3. Farress, A., Gaele, C., Ferraris, O., Norder, H., Valette, M. & Lina, B. (2005). Divergent genetic evolution of hemagglutinin in influenza A H1N1 and A H1N2 subtypes isolated in the South-France since the winter of 2001-2002. *Journal of Clinical Virology*, 33, 230-236.
4. Lindsay, N. (2010). The science of swine flu: What does H1N1 mean? *Human Infections*. Retrieved from: http://human-infections.suite101.com/article.cfm/the_science_of_swine_flu.
5. Christensen, Stephen A. (2009). How H1N1 infects human cells: Hemagglutinin and Neuraminidase are viral attack proteins. *Human Infections*. Retrieved from: http://human-infections.suite101.com/article.cfm/how_h1n1_infects_human_cells.
6. Yassine, H.M., Khatri, M., Zhang, Y.J., Lee, C.W., Byrum, B.A., O'Quin, J., Smith, K.A. & Saif, Y.M. (2009). Characterization of triple reassortant H1N1 influenza A viruses from swine in Ohio. *Veterinary Microbiology*, 139, 132-139.
7. Main page *MicrobeWiki* «H1N1». Retrieved from: <https://microbewiki.kenyon.edu/index.php/H1N1>
8. Zheng, Kou, Hu SongNian, and Li TianXian (2009). Genome evolution of novel influenza A (H1N1) viruses in humans. *Science In China Press*, 54 (13):132-139
9. Taubenberger, J.K., & Morens, D.M. (2006). 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg. Infect. Dis.*, 12(1), 15-22.
10. Roan, S. (2009). Swine flu «debacle» of 1976 is recalled. *LA Times*. Retrieved from: <http://articles.latimes.com/2009/apr/27/science/sci-swine-history27>.
11. Vellozzi, C., Burwen, D.R., Dobardzic, A., Ball, R., Walton, K., & Haber, P. (2009). Safety of trivalent inactivated influenza vaccines in adults: background for pandemic influenza vaccine safety monitoring. *Vaccine*, 27 (15), 2114-2120.
12. Nachamkin, I., Shadomy, S.V., Moran, A.P., Cox, N., Fitzgerald, C., & Ung, H. (2008). Anti-ganglioside antibody induction by swine (A/NJ/1976/H1N1) and other influenza vaccines: insights into vaccine-associated Guillain-Barré syndrome. *J. Infect. Dis.*, 198 (2), 226-233.
13. Main page of «World Health Organization» (2009). Influenza-like illness in the United States and Mexico. WHO Epidemic and Pandemic Alert and Response. [www.who.int](http://www.who.int/csr/don/2009_04_24/en/index.html). Accessed: April 27, 2009.
14. Main page «World Health Organization» (2009). Influenza A (H1N1): Special Insights. World Health Organization. www.who.int. Retrieved from: <http://www.who.int/en/>.
15. McNeil, D.G., Jr, U.S. (2009). Declares public health emergency over swine flu. *New York Times*. Retrieved from: <http://www.nytimes.com/2009/04/27/world/27flu.html?th&emc=th>.
16. Main page «CDC». (2009). Swine influenza A (H1N1) infection in two children Southern California. www.cdc.gov. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19390508>
17. Main page «U.S. Department of Health and Human Services». (2009). Determination that a Public Health Emergency exists. www.hhs.gov. Retrieved from: http://www.hhs.gov/secretary/phe_swh1n1.html. Accessed: April 27, 2009.
18. Main page «CDC». (2009). Swine Influenza (Flu). Centers for Disease Control and Prevention. www.cdc.gov. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>.
19. Dawood, F.S., Jain, S., Finelli, L., Shaw, M.W., Lindstrom, S., & Garten, R.J. (2009). Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.*, 360 (25), 2605-2615.
20. Main page «CDC». Update: novel influenza A (H1N1) virus infections – worldwide. www.cdc.gov. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19444146>.
21. Main page «CDC». CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April-October 17, 2009. www.cdc.gov. Retrieved from http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm.
22. Bautista, E., Chotpitayasunondh, T., Gao, Z., Harper, S.A., Shaw, M., & Uyeki, T.M. (2010). Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N. Engl. J. Med.*, 362 (18): 1708-1719.
23. Bronze, M. (2019). *H1N1 influenza (swine flu)*. Retrieved from <https://emedicine.medscape.com/article/1807048-overview>.
24. Andreichyn, M.A., Malyi, V.P., & Kovalchuk, L.Ya. (2011). *Hostr respiratorni virusni infektsii [Acute respiratory infections]*. Ternopil: TDMU [in Ukrainian].
25. Taubenberger, J.K., & Morens, D.M. (2008). The pathology of influenza virus infections. *Annual Review of Pathology*, 3, 499-522.
26. Korteweg, C., & Gu, J. (2008). Pathology, molecular biology, and pathogenesis of avian influenza A (H5N1) infection in humans. *The American Journal of Pathology*, 172 (5), 1155-1170.
27. Steinhauer, D.A. (1999). Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus. *Virology*, 258 (1), 1-20.
28. Nicholls, J.M., Chan, R.W., Russell, R.J., Air, G.M., & Peiris, J.S. (2008). Evolving complexities of influenza virus and its receptors. *Trends in Microbiology*, 16 (4), 149-157.
29. Shinya, K., Ebina, M., Yamada, S., Ono, M., Kasai, N., & Kawaoka, Y. (2006). Avian flu: influenza virus receptors in the human airway. *Nature*, 440 (7083), 435-436.
30. Van Riel, D., Munster, V.J., de Wit, E., Rimmelzwaan, G.F., Fouchier, R.A., Osterhaus, A.D., & Kuiken, T. (2007). Human and avian influenza viruses target different cells in the lower respiratory tract of humans and other mammals. *The American Journal of Pathology*, 171 (4), 1215-1223.
31. Eccles, R. (2005). Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis.*, 5 (11), 718-725.
32. Cheung, C.Y., Poon, L.L., Lau, A.S., Luk, W., Lau, Y.L., Shortridge, K.F., Gordon, S., Guan, Y., & Peiris, J.S. (2002). Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet*, 360 (9348), 1831-1837.
33. Kobasa, D., Jones, S.M., Shinya, K., Kash, J.C., Copps, J., Ebihara, H. ... & Kawaoka, Y. (2007). Aberrant innate immune response in lethal infection of macaques with the 1918 influenza virus. *Nature*, 445 (7125), 319-323.
34. Kash, J.C., Tumpey, T.M., Proll, S.C., Carter, V., Perwitasari, O., & Thomas, M.J. (2006). Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus. *Nature*, 443 (7111), 578-681.
35. Beigel, J., & Bray, M. (2008). Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Research*, 78 (1), 91-102.
36. Spiro, Stephen G., Silvestri, Gerard A., & Agustí, A. (2012). *Clinical Respiratory Medicine*. Elsevier Health Sciences.
37. Vasylieva, N.A., Dementieva, L.Ia., & Yosyk, Ya.I. (2011). Analiz informatyvnosti laboratornoi diahnozyky hrypu ta inshykh HRVI [Labo-

ratory diagnostic of ARVI]. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 4, 14-16 [in Ukrainian].

38. Nakaz MOZ Ukrainy № 499 vid 16.07.2014 r. «Pro zatverdzhennia ta vprovadzhenia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry hrypi ta hostrykh respiratornykh infektsiiakh» [Ukrainian protocol of Influenza diagnostic and treatment]. Retrived from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140716_0499.html [in Ukrainian].

39. Nakaz MOZ Ukrainy vid 07.11.2009 r. № 813 «Pro zatverdzhennia Alhorytmu nadannia medychnoi dopomohy khvorym na pandemichnyi hryp, vyklykanyi virusom A H1/N1 Kaliforniia» [Ukrainian protocol of Influenza diagnostic and treatment]. Retrived from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20091111_813.html [in Ukrainian].

40. Chekman, I.S. (2010). Hryp ta hostri respiratorni virusni zakhvoriuvannia: farmakolohichnyi aspect [Influenza and acute respiratory viral diseases: the pharmacological aspect]. *Suchasni infektsii – Modern Infectious*, 1, 20-29 [in Ukrainian].

41. Lindegren, M.L., Talbot, H., Williams, J.K. (2013). *Edwards Antiviral treatment among older adults hospitalized with influenza, 2006-2012*. Options for the Control of Influenza VIII: Abstract, 211.

42. Muthuri, S.G., Myles, P., & Leonardi-Bee, J. (2013). *Individual patient data (IPD) meta-analysis investigating the impact of antiviral use on severe patient outcomes during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pdm09 pandemic, on behalf of the PRIDE Research Study Consortium*. Options for the Control of Influenza VIII: Abstract, 515.

43. Andreyichyn, M.A., & Kopcha, V.S. (2009). Problema hrypu A/H1N1: istoriia i suchasnist [The problem of influenza A/H1N1: history and the present]. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 4, 5-19 [in Ukrainian].

44. Belshe, R.B. (2005). The origins of pandemic influenza – lessons from the 1918. *New English Journal Medicine*, 353 (21), 2209-2211.

45. Rudenko, A.A. (2009). Klinika, dyfferentsyalnaya diagnostika, lechenye grippa i drugikh ORZ [Clinic, differential diagnosis, treatment of influenza and other respiratory diseases]. *Profilaktychna medytsyna – Prophylaxis Medicine*, 1, 84-91 [in Ukrainian].

46. Hsu, J., Santesso, N., & Mustafa, R. (2012). Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Annals of Internal Medicine*, 156 (7), 512-524.

47. Kopcha, V.S., Zavidniuk, N.H., Nychyk, N.A., Leheza, K.M., Ishchuk, I.S., Borak, B.P. (2013). Suchasni etiotropni protyvirusni khimio preparaty [Modern etiotropic antiviral chemotherapy drugs]. *Infektsiini khvoroby – Infectious disease*, 1, 84-95 [in Ukrainian].

48. Babcock, H.M., Merz, L.R., Dubberke, E.R., & Fraser, V.J. (2008). Case-control study of clinical features of influenza in hospitalized patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 29 (10), 921-926.

49. Centers for Disease Control and Prevention. (2009). Patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 58 (51), 1436-1440.

50. Ison, M.G., de Jong, M.D., Gilligan, K.J., Higgs, E.S., Pavia, A.T., Pierson, J., & Hayden, F.G. (2010). End points for testing influenza antiviral treatments for patients at high risk of severe and lifethreatening disease. *The Journal of Infectious Diseases*, 201 (11), 1654-1662.

51. Antiviral Agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza (2011). *Recommendations and Reports*, 60 (1), 26.

52. Nakaz MOZ Ukrainy vid 13.11.2009 r. № 832 «Pro vnesennia zmin do nakazu MOZ vid 20.05.2009 №189-Adm «Pro zatverdzhennia Protokolu diahnozyky ta likuvannia novoho hrypu A H1/N1 Kaliforniia u doroslykh» [Order of the Ministry of Health of Ukraine of 12.11.2009 No. 832 «On Approval of the Protocol for the Diagnosis and Treatment of New A1 H1/N1 Influenza Flu in Adults]. Retrived from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20091113_832.html [in Ukrainian].

53. Anna, R., & Thorner, M. (2013). *Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza («swine influenza»)*. Retrived from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-pandemic-h1n1-influenza-swine-influenza>

54. George, P.M., Badiger, R., & Alazawi, W. (2012). Pharmacology and therapeutic potential of interferons. *Pharmacology Therapy*, 135 (1), 44-53.

55. Muthuri, S.G., Myles, P.R., Venkatesan, S., Leonardi-Bee, J., & Nguyen-Van-Tam, J.S. (2013). Impact of neuraminidase inhibitor treatment on outcomes of public health importance during the 2009-2010 influenza A(H1N1) pandemic: a systematic review and meta-analysis in hospitalized patients. *The Journal of Infectious Diseases*, 207 (4), 553-563.

56. Rodríguez, A., Díaz, E., & Martín-Loeches, I. (2011). Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66, 1140.

57. Jernigan, D. (2014). *Global Influenza Threats and Risk Assessment, Centers for Disease Control*. Influenza and Other Respiratory Virus Infections: Advances in Clinical Management: Third ISIRV-Antiviral Group Conference: 17.

58. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses, 32.

59. Pandemic Influenza A/H1N1 clinical management protocol and Infection control guidelines, 17.

60. Main page «CDC». (2009). Influenza Antiviral Drug Resistance. www.cdc.gov. Retrived from: <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/antiviralresistance.htm>.

61. Main page «Xoflusa». (2018). Proven results based on 2 pivotal clinical trials. www.xoflusa.com. Retrived from: <https://www.xoflusa.com/hcp/why-xoflusa/efficacy.html>

62. Rozhmanova, O.M., Dolha, O.V., Pohoriela, N.Kh., Mahura, I.S., Tkachuk, Z.Yu., & Mykhailopulo, I.O. (2010). Antyhrypozna aktyvnist preparatu Nukleks [Antiviral activity of the drug Nukleks]. *Dopovidi NAN Ukrainy – Reports of the NAS of Ukraine*, 9, 191-196 [in Ukrainian].

PROBLEM OF PANDEMIC INFLUENZA A/H1N1

M.A. Andreychyn, N.A. Nychyk, N.H. Zavidnyuk, Ia.I. Iosyk
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The aim – to provide basic information of the literature on etiology, epidemiological features, clinical manifestations and laboratory diagnosis of influenza A/H1N1 (California), and to provide the main recommendations of WHO and CDC due to its prevention and treatment.

The data on etiology, specific antigens, mechanisms of pandemic strains origin, reassortants, the possibility of new strains emergence that will have the ability to cause pandemics are generalized. It is shown that the genetic structure of new A/H1N1 virus is complex and includes genes of the swine flu virus that affects pigs in America, Europe and Asia; avian influenza virus genes and human influenza virus genes. The genes of the new virus come from four different sources. The history of this virus emergence is described, the data of WHO report on the pandemic 2009–2010 are presented. Epidemiological features of this virus spreading are observed in humans and among animals, including pigs. The current data of the viral antigens properties – hemagglutinin and neuraminidase and the processes of the cytokine storm at the influenza are analyzed. The clinical features of the pandemic influenza A/H1N1 are presented: the disease begins suddenly, with chills, the body temperature rises sharply to 38-40 °C, appear the headache, pain in the throat and muscles, nasal congestion, cough. Possible signs of gastrointestinal damage: abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea. Often the disease runs easily; in the absence of complications, the patients recover within 7-9 days. It has been shown that during a severe course of the disease pneumonia with the rapid development of respiratory failure and respiratory distress syndrome in adults is possible. In spite of artificial ventilation of the lungs, in the next 1-2 weeks, patients may die. The diagnostic criteria are given, a number of laboratory methods for confirming the diagnosis are listed and described.

Particular attention is paid to treatment. Three groups of influenza drugs with proven clinical efficacy are described: M2 channel blockers (amantadine, rimantadine), viral neuraminidase inhibitors (zanamivir, oseltamivir), and synthetic nucleosides (ribavirin). Oseltamivir (tamiflu) and zanamivir (relenza) are most commonly used. The newest medicine is mentioned – Xofluza (Xofluza, baloxavir marboxium), approved so far only in the USA and Japan. The preventive measures for the

population and medical staff are provided. Separate attention is paid to the achievements and challenges of immunoprophylaxis.

Key words: influenza A/H1N1 (California; hemagglutinin; neuraminidase; virus reassortants; neuraminidase inhibitors; immunoprophylaxis.

Відомості про авторів:

Андрейчин Михайло Антонович – академік НАМНУ, д. мед. н., завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; E-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

Ничик Наталя Анатоліївна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; E-mail: nuchuk@tdmu.edu.ua

Завіднюк Наталія Григорівна – к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; E-mail: zavidnyuk_ng@tdmu.edu.ua

Йосик Ярина Іванівна – к. мед. н., асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; E-mail: yosyk_yariv@tdmu.edu.ua

Information about authors:

Andreychyn M.A. – academician of the NAMS of Ukraine, MD, Professor, the head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; E-mail: andreychyn@tdmu.edu.ua

Nychyk N.A. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; E-mail: nuchuk@tdmu.edu.ua

Zavidnyuk N.H. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; E-mail: zavidnyuk_ng@tdmu.edu.ua

Iosyk Ia.I. – PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Skin and Venereal Illnesses of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; E-mail: yosyk_yariv@tdmu.edu.ua

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 12.05.2019 р.