

© Ковальчук Л.Я., Андрейчин М.А., Копча В.С., 2009  
УДК 616.921.5-036.21

Л.Я. Ковальчук, М.А. Андрейчин, В.С. Копча

## ПРОБЛЕМА ГРИПУ А/Н1Н1 КАЛІФОРНІЯ: МИНУЛЕ І СУЧАСНІСТЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського



Висвітлено сучасні уявлення про біологічні й генетичні особливості вірусу грипу А/Н1Н1/Каліфорнія/04/2009, відомого як «свинячий грип». Наведений огляд з історії, епідеміології, патогенезу, клініки, діагностики інфекції та принципів лікування. Автори розмірковують про прогноз розвитку сучасної пандемії грипу А/Н1Н1.

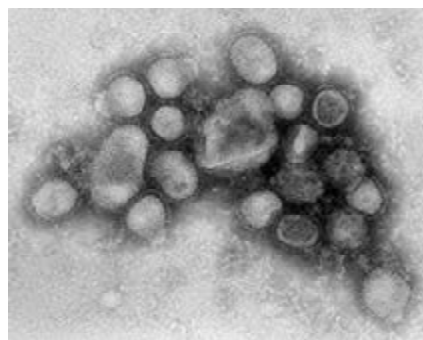
**Ключові слова:** грип А/Н1Н1, епідеміологія, патогенез, клініка, лікування.

Свинячий грип, або грип свиней (*Swine influenza, Swine flu*), позначає грип, спричинений штамом будь-якого вірусу грипу, поширеного для свиней. Назва «свинячий грип» широко розповсюдилася через ЗМІ з початку 2009 р. Штами, що асоціюються зі спалахами «свинячого грипу», виявлені серед вірусів грипу серотипу С і підтипів серотипу А (А/Н1Н1, А/Н1Н2, А/Н3Н1, А/Н3Н2 і А/Н2Н3). Ці штами відомі під загальною назвою «Вірус свинячого грипу» – *swine influenza virus* (SIV). Штами, поширені серед свиней, і штами людей значною мірою відрізняються.

Свинячий грип поширений серед домашніх свиней у США, Мексиці, Канаді, Південній Америці, Європі, Кенії, материковому Китаї, Тайвані, Японії та інших країнах Азії. При цьому вірус може циркулювати в середовищі людей, птахів та інших видів; цей процес супроводжується його мутаціями [1].

### Етіологія

Спалах нового грипу в 2009 р. серед людей, відомий як «свинячий грип», був спричинений вірусом підтипу Н1Н1, що володіє найбільшою генетичною схожістю з вірусом свинячого грипу (мал. 1). Походження цього штаму точно не відоме. Всесвітня організація охорони здоров'я тварин (World Organization for Animal Health) повідомляє, що широке розповсюдження цього вірусу не вдалося встановити серед свиней. Віруси цього штаму передаються від людини до людини і спричиняють захворювання із симптомами, звичайними для грипу [2].



Мал. 1. Віруси А/Н1Н1 під електронним мікроскопом. Діаметр вірусу – 80-120 нм [3].

Свині можуть бути інфіковані вірусом грипу людини, і саме це могло статися як під час пандемії «іспанського грипу», так і в 2009 р.

### Епізоотологія та епідеміологія

Найчастіше віруси свинячого грипу належать до підтипу Н1Н1, але в той же час серед свиней циркулюють й інші підтипи вірусу (Н1Н2, Н3Н1, Н3Н2), якими люди інфікуються дуже рідко (найчастіше це імунодефіцитні фермери). Так, із середини двадцятих років ХХ століття (коли вперше стала можливою ідентифікація підтипів вірусу грипу) було зареєстровано всього близько 50 таких випадків. Але свині є відмінним полігоном для

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

гібридизації людських і пташиних штамів вірусу грипу з вірусами грипу свиней. З черговим таким гібридом населення земної кулі зараз і зіткнулося.

Для грипу А/Н1N1 характерні, як правило, високий рівень захворюваності свиней і низькі показники смертності (порядку 1-4 %). Серед цих тварин вірус поширюється через аерозольний механізм, при прямому й непрямому контакті й свинями-носіями, у яких клінічних проявів хвороби немає. Спалахи серед свиней виникають цілий рік, а в зонах з помірним кліматом – найчастіше в холодну пору року – восени й узимку. «Свинячий грип» не підлягає повідомленню міжнародним органам охорони здоров'я тварин, тому масштаби його поширення серед тварин відомі недостатньо добре. У США хвороба вважається ензоотичною.

Особи, які працюють зі свійською птицею і свинями, схильні до підвищеного ризику зоонозного інфікування вірусом грипу, поширеним серед цих тварин. У таких людей інфікування і реасортація вірусу можуть спостерігатися спільно.

Поряд з вірусами свинячого грипу, як відзначалося, зазначені тварини можуть бути також інфіковані вірусами пташиного й сезонного грипу людини. Є вагомі припущення, що свинячий вірус Н3N2 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.

Попередній генетичний аналіз грипу 2009 р. показав, що ген гемаглютиніну (Н) вірусу свинячого грипу той же, що і у свиней США, виявлений в 1999 р., але нейрамінідаза (N) і генна матриця (M) протейнів нагадує версії, присутні в європейського свинячого грипу. Вірусів такого генетичного складу раніше не було. Походження цього нового штаму залишається невідомим.

Проведений фахівцями з Нідерландів і Америки на тхорах (найбільш адекватна людині модель грипу) порівняльний аналіз біологічних властивостей вірусу грипу А/Н1N1 2009 р. і сезонного грипу показав наступне. Обидві групи учених встановили, що вірус А/Н1N1 2009 р. проникає в епітелій практично всієї бронхіальної системи легень, аж до дрібних бронхів, тоді як вірус сезонного грипу інвазується переважно в епітелій носової порожнини тварини. Це пояснює той факт, що

у хворих на свинячий грип 2009 р. дуже часто розвивається пневмонія. Американська група учених виявила також вірус А/Н1N1 2009 р. в епітеліоцитах кишечника, що допомагає зрозуміти, чому при свинячому грипі частіше, ніж при сезонному, спостерігаються блювота і діарея.

Передаючись від тварини до людини, вірус не завжди викликає захворювання і часто виявляється тільки за наявності антитіл у крові людини. Випадки, коли передача вірусу від тварини до людини призводить до захворювання, називають зоонозним свинячим грипом.

Деякі зі штамів, що спричинили захворювання у людей, набули здатність передаватися від людини до людини. Способи передачі нового вірусу Н1N1 ідентичні способам розповсюдження сезонного грипу. Віруси грипу в основному передаються під час кашлю або чхання хворих людей. Дехто може захворіти, торкнувшись предметів, на яких знаходяться віруси грипу, а потім до власного рота або носа. Таким чином, швидка генетична зміна вірусу грипу А/Н1N1 і поширення його переважно за допомогою аерозольного механізму диктує необхідність дотримання санітарно-протиепідемічного режиму, передбаченого при епідеміях респіраторних вірусних інфекцій. Контакт-побутовий шлях – ще один важливий шлях передачі збудника. Дослідження показали, що вірус грипу здатний виживати на навколишніх предметах з можливістю інфікування людини протягом 2-8 і навіть 72 год з моменту попадання на поверхню.

Даних про передачу цієї хвороби людям у результаті вживання в їжу ретельно обробленого й приготовленого 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 °С, відповідно до загальних рекомендацій готування свинини та інших видів м'яса.

Людина може бути заразлива за 1 добу до появи симптомів і протягом 5-7 діб після початку захворювання. Пацієнти, в яких захворювання триває більше 7 днів з моменту появи перших симптомів, повинні розцінюватися як потенційно контагіозні до зникнення ознак хвороби. Діти, особливо молодшого віку, можуть бути потенційними розповсюджувачами вірусу протягом тривалішого періоду часу (10 і більше діб). Тривалість періоду контагіозності може змінюватися залежно від особливостей штаму вірусу грипу А/Н1N1.

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Грип А/Н1N1/Каліфорнія більше заразний, ніж сезонний. Коефіцієнт інфікування сезонним грипом серед осіб, які мали контакти з хворими людьми (*secondary attack rate*), варіює від 5 до 15 %. Аналогічний коефіцієнт стосовно нового Н1N1 оцінюється в цей час у межах від 22 до 33 %. Вчені стурбовані змінами, які можуть мати місце в міру поширення вірусу в південну півкулю й зіткнення із циркулюючими в цей час вірусами серед людей, коли у цій півкулі починається звичайний сезон грипу.

Вивчення випадків грипу свиней дає підставу думати, що вірус грипу А/Н1N1, який передається від людини до людини, може бути віднесений до вперше виниклих. Про це свідчить, зокрема, той факт, що раніше він не траплявся в Північній Америці.

У зв'язку з ефективною передачею свинячого вірусу від людини людині формується пандемія грипу. Тут, звичайно, важливе значення мають вірулентність самого вірусу, існуючий серед людей перехресний імунітет у перехворілих сезонним грипом та інші фактори макроорганізму.

Захворювання перебігає як у вигляді спалахів, так і у вигляді спорадичних випадків.

Основним фактором, що визначає ступінь тяжкості пандемії грипу, який вимірюється числом випадків тяжкої хвороби й випадків смерті в результаті пандемії, є властива вірусу вірулентність. Однак на загальну тяжкість пандемії впливають і багато інших факторів.

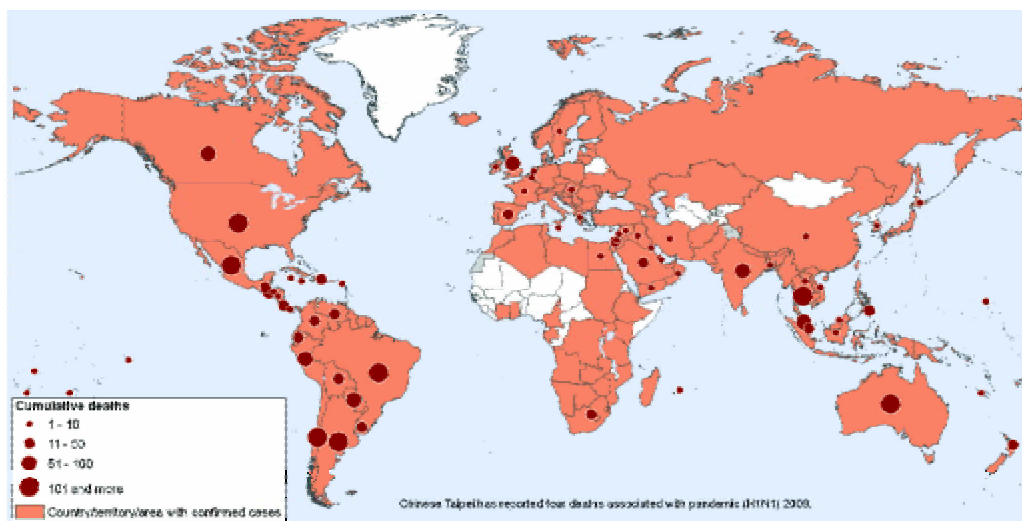
Навіть такий пандемічний вірус, що у початковій стадії викликає легкі симптоми у людей,

може мати руйнівний вплив, особливо в умовах сьогоденних високо мобільних і тісно взаємозалежних співтовариств. Більше того, той самий вірус може викликати легку хворобу в одній країні й призводити до набагато вищої захворюваності й смертності в іншій країні. Це може бути обумовлено також іншими причинами, наприклад, сильною загазованістю атмосфери, підвищеною сухістю повітря, тому що вірус легше уражає суху слизову оболонку.

У двох найбільших і найкраще документально зареєстрованих епідеміях хвороби – у Мексиці й США – більше уражена молода вікова група населення порівняно із сезонними епідеміями грипу. Незважаючи на те, що випадки захворювання підтверджені у всіх вікових групах, від дітей грудного віку до людей похилого віку, молодий вік пацієнтів з тяжкими й смертельними інфекціями є разючою особливістю цих ранніх спалахів хвороби. Таку ж тенденцію демонструє і епідемія грипу А/Н1N1 в Україні.

*Як це було*

Грип типу А/Н1N1 (або як його називають в різних країнах – «свинячий грип», «мексиканка», на зразок «іспанки», «Каліфорнія 04/2009») започаткував свою ходу світом на початку весни (березень, квітень) 2009 р. з Мехіко (регіон Мексики), спочатку уразивши величезні території Південної і Північної Америки, передусім Південну Каліфорнію і округ Гвадалупе (штат Техас), а до кінця 2009 р. охопив практично усі регіони світу (мал. 2).



Мал. 2. Пандемія грипу А/Н1N1: захворюваність і смертність станом на 6 вересня 2009 р. [4].

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Спалах вперше був зареєстрований у Федеральному окрузі Мехіко, де почалося спостереження за великою кількістю випадків грипоподібних захворювань, що почалися 18 березня [2]. Мексиканськими властями спалах пояснювався «пізньосезонним грипом» до 21 квітня [5], коли Центр контролю і профілактики захворювань США занепокоївся через два незалежні один від одного випадки нових захворювань на свинячий грип, про які повідомили в ЗМІ. Перші два випадки були визначені (і підтверджені) як свинячий грип у двох дітей, які живуть у США в окрузі Сан-Дієго і окрузі Імперіал, які захворіли 28 і 30 березня [6]. Цей новий штам був швидко підтверджений в Мексиці, де новий штам пов'язали з поточним спалахом грипоподібних захворювань. Новини про зв'язок штаму із спалахом прозвучали в прямому ефірі новин у Мексиці 23 квітня 2009 р.

У березні і квітні 2009 р. було зареєстровано більше 1 000 випадків підозри на свинячий грип у Мексиці і в південно-західних штатах США. Штам був незвичайно агресивним у Мексиці, ставши причиною 81 підтвердженого випадку смерті, в основному в Мехіко, але також були повідомлення про такі випадки в штатах Сан-Луїс-Потосі, Ідальго, Керетаро, Мехіко (усі в центральній Мексиці). Деякі ізоляти в Мексиці і США були підтверджені ВООЗ як раніше невідомі штами H1N1. Жертвами захворювання в Мексиці стали в основному дорослі люди у віці від 25 до 45 років – відмінна риса пандемічного грипу [7].

Цей грип і досі називають «свинячим» тому, що під час лабораторних досліджень було встановлено, що багато збудників захворювань були дуже схожі на віруси грипу, які зазвичай виявляють у свиней в Північній Америці. Проте подальші дослідження показали, що виявлений вірус значною мірою відрізняється від того, який розповсюджується серед північноамериканських свиней. Він містить два гени вірусів грипу, які зазвичай бувають серед свиней в Європі й Азії, а також пташині гени. Учені називають цей вірус «чотириразовим реасортантом». В англомовних джерелах поширена абревіатура S-OIV – Swine-Origin Influenza A/H1N1 Viruses.

Тривають суперечки навколо того, як же все-таки називати цей штам грипу. Так, 27 квітня 2009 р. «свинячий грип» назвали «Каліфорнія 04/2009», 30 квітня виробники свинини виступили за перейменування «свинячий грип» в «мексиканський»; чіткої наукової назви не придумано досі.

Небезпека вірусу A/H1N1 в тому, що він призводить до серйозних ускладнень, таких як пневмонія, від якої вже померли десятки тисяч людей. З вірусом складно боротися, оскільки він має змінену генну структуру. Цей штам став наслідком мутації і змішування людського вірусу грипу типу А (саме він став причиною мільйонів смертей у 1918-1919 рр., спровокувавши пандемію «іспанки») і вірусу грипу свиней.

З розвитком подій Всесвітня організація охорони Здоров'я, що узяла на себе контроль ситуації, була занепокоєна тим, що новий штам вірусу свинячого грипу передається не тільки від тварини до людини, але і між людьми. І дійсно, згодом це стало основною причиною пандемії свинячого грипу.

*Пандемія, спричинена вірусом грипу H1N1 в 1918-1919 рр.*

Найбільших втрат від грипу людство зазнало під час пандемії іспанського грипу (фр. La Grippe Espagnole, або ісп. La Pesadilla) (як вважають учені, від штаму H1N1) у 1918-1919 рр. двадцятого століття. Тоді за 18 місяців у світі від іспанки померло приблизно 40 млн людей, за іншими підрахунками – 2,7-5,3 % населення Землі. Було заражено близько 500 млн людей, або 21,5 % населення планети. Епідемія почалася в останні місяці Першої світової війни і швидко затьмарила це величезне кровопролиття.

Припускають, що перші захворювання виникли в Китаї, але документально підтверджені випадки смертельного респіраторного захворювання були вперше описані в США у березні 1918-го і в портових містах Франції, Іспанії та Італії в квітні 1918 р. Повторні спалахи захворювання сталися в 1918-1919 і 1919-1920 рр. й уразили тих, хто не захворів під час першого піку. Втрати були страхотливі: серйозно постраждало 40 % населення земної кулі.

Симптоми тяжкої форми хвороби: ціаноз обличчя, пневмонія, кривавий кашель. На пізніших стадіях хвороби вірус викликав внутрішньолегеву кровотечу, в результаті якої хворий захлинав власною кров'ю. Смерть наставала украй швидко. Людина могла бути ще абсолютно здоровою вранці, до опівдня вона занедужувала і помирала до ночі. Ті ж, хто не помер у перші дні, часто вмирили від ускладнень, спричинених грипом, наприклад, пневмонії. Незвичайною особливістю «іспанки» було те, що вона часто уражала молодих людей. З тих пір пандемії виникали регулярно і завжди уражали мільйони людей, але масової загибелі не було.

Вірус, що з'явився у 1918 р., виконав виражений дрейф, початкові (Hsw1N1) й кінцеві (H1N1) його варіанти вважаються шифтовими. В експериментальній моделі на лабораторних тваринах із використанням генетично сконструйованого штаму, подібного з пандемічним штамом H1N1 вірусу грипу, було приблизно встановлено, що макрофагальна активація з високим рівнем продукції цитокінів могла бути ключовим фактором ураження легенів, спричинених цим вірусом. Така потужна імунна відповідь, що супроводжується «цитокіновою бурєю», очевидно, стала причиною високої смертності серед молодих людей під час пандемії 1918 р. (D. Kobasa et al., 2004).

Дослідження показали [8], що вірус, який спричинив цю пандемію, не був реасортантом між пташиним вірусом грипу й вірусом грипу людини – всі 8 генів вірусу H1N1 мали більшу подібність із варіантами «пташиного» вірусу, ніж людського. Це вказує на те, що вірус грипу птахів повинен був безпосередньо інфікувати людину (минаючи проміжного хазяїна) і спромогтися передаватися від людини до людини.

Свою назву грип набув не через те, що Іспанія була первинним епідемічним осередком. Назва «іспанка» з'явилася випадково. Оскільки воєнна цензура ворогуючих сторін під час Першої світової війни не допускала повідомлень про епідемію, що почалася в армії і серед населення, то перші вісті про неї з'явилися через газетний галас у травні-червні 1918 р. в Іспанії, яка на той час не брала участі у військових діях, і на неї не розповсюджувалася воєнна цензура [9].

*Пандемічні цикли грипу A/H1N1 1947-1956 і 1977-1982 рр.*

У подальшому пандемічний цикл A/H1N1 був зареєстрований двічі з інтервалом 30 років – у 1947-1956 рр. і в 1977-1982 рр. Факт повернення на епідемічну орбіту вже відомого і раніше добре вивченого вірусу грипу A/H1N1 став важливою подією в історії вивчення етіології грипу, що підтвердило правильність теоретичної позиції про обмежене число підтипів вірусу грипу A і про неминучість їх послідовного повернення до активної циркуляції [10].

Домінування епідемічно активних вірусів грипу A/H1N1 було відмічено вперше в 1947 р. в країнах Західної Європи й Америки, і лише в 1949 р. епідемії цієї ж етіології почали реєструватися в тодішньому Радянському Союзі. Збудників A/H1N1, ізольованих в період першого циклу в 1947-1956 рр., можна розділити на чотири антигенні варіанти, що

обумовили епідемії 1947, 1949-1951, 1952-1954 і 1956 рр. Кожен з чотирьох вказаних варіантів характеризувався не тільки гемаглютиніном, але і нейрамінідазою, що значно відрізнялися. Це свідчить про значнішу гетерогенність вірусів цього підтипу порівняно зі збудниками подальших циклів A/H2N2 і A/H3N2. Повторно вірус грипу A/H1N1 з'явився в травні 1977 р. в Китаї, у листопаді розповсюдився по Японії і Радянському Союзу, а далі – по всіх континентах земної кулі, почавши новий пандемічний цикл. Вивчення колекції вірусів грипу, виділених в СРСР і за кордоном в 1977/78 рр., встановило їх тотожність зі штамми A/H1N1 1947-1956 рр., особливо з вірусами 1949/50 рр., не тільки за антигенними властивостями гемаглютиніну і нейрамінідази, але і за більшістю біологічних ознак, за якими диференціюють штамми A/H1N1, від інших підтипів вірусу грипу A [10].

Схожість, виявлена при зіставленні вірусів старої і сучасної пандемії, стосується:

- антигенної структури гемаглютиніну;
- чутливості вірусів до β-інгібіторів сироваток людей і тварин;
- антигенної структури нейрамінідази і температурного режиму інактивації нейрамінідазної активності;
- низького рівня ферментативної активності нейрамінідаз обох груп вірусів порівняно з нейрамінідазами підтипу N2;
- авірулентності вказаних вірусів для мишей при первинному інтраназальному зараженні й відсутності токсичності для мишей при внутрішньовенному введенні.

*Інші пандемії грипу*

У 1957-1958 рр. сталася пандемія, яка отримала назву «Азіатський грип», викликана вірусом H2N2. Пандемія почалася в лютому 1957 р. на Далекому Сході і швидко розповсюдилася по всьому світу. Тільки у США під час цієї пандемії померло більше 70 тис. осіб.

У 1968-1969 рр. мав місце «гонконгівський грип», спричинений вірусом H3N2. Пандемія почалася в Гонконзі на початку 1968 р. Найчастіше від вірусу страждали люди старше 65 років. Число загиблих від цієї пандемії досягло 33 800 осіб.

У 1976 р. стався спалах свинячого грипу у США на військовій базі Форт-Дікс. Вважають, що вірус не набув масштабного поширення через швидке реагування властей Сполучених Штатів на випадки зараження. Вірус, виявлений після смерті одного з солдатів, за своєю структурою був схожий на іспанський вірус свинячого грипу. Як тільки

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

були зафіксовані захворювання, в США почалася масштабна вакцинація. Вакцину отримали близько 40 млн людей. Внаслідок цього від вірусу свинячого грипу більше ніхто не помер, але були випадки смертей від вакцини. В окремих людей вакцинація спричинила синдром Гійєна-Барре.

У 1977-1978 рр. сталася відносно легка за ступенем тяжкості пандемія – «Російський грип» (табл. 1). Вірус грипу А/Н1N1, що викликав цю пандемію, вже був відомий з пандемій 1918-1919

і 1947 рр. Тому насамперед постраждали особи, які народилися після 1919, 1947 рр.

У 1988 р. знову був зафіксований свинячий грип у м. Вісконсін (США). Вірус передавався від свиней до людини і серед людей, що призвело до великого числа заражень. Захворювання не розповсюдилося за межі міста. Під час цього спалаху постраждав медичний персонал, який мав контакт з хворим пацієнтом.

Таблиця 1

Основні епідемії і пандемії грипу, зареєстровані протягом 80 років з початку ХХ століття

	Рік	Підтип	Штам
Епідемії	1972-1973	H3N2	A/Англія/72
	1976	H3N2	A/Вікторія/75
	1977	H3N2	A/Техас/77
Пандемії	1918	H1N1	Іспанка
	1947	H1N1	–
	1957	H2N2	Азіатський грип
	1968	H3N2	Гонконгівський грип
	1977	H1N1	Російський грип

Серйозні епідемії грипу спостерігалися у 1989 і 1999 рр. Загалом, вони не припинялися ніколи.

### *Пандемія грипу А/Н1N1 2009*

У квітні-травні 2009 р. спалах нового штаму вірусу грипу спостерігався в Мексиці і США. ВООЗ і CDC (США) висловили серйозну стурбованість цим новим штамом через те, що існує можливість його передачі від людини до людини, є висока смертність у Мексиці, а також тому, що цей штам може перерости в пандемію грипу. 29 квітня на екстреному засіданні ВООЗ підвищила рівень пандемічної загрози з 4 до 5 балів (з 6 можливих). Відповідно до прийнятої ВООЗ класифікації, п'ятий рівень характеризується розповсюдженням вірусу від людини до людини щонайменше в двох країнах одного регіону.

11 червня 2009 р. ВООЗ оголосила про пандемію свинячого грипу (мал. 3). Цього ж дня йому був присвоєний шостий ступінь загрози (з шести). Ступінь загрози у ВООЗ не характеризує патогенність вірусу (тобто небезпеку захворювання для життя людей), а вказує на його здатність до розповсюдження.

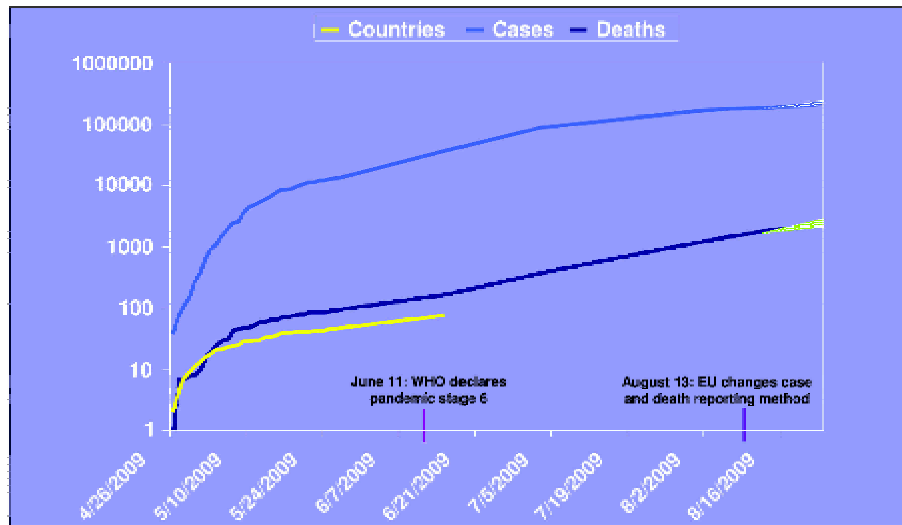
У цілому цей грип перебігає за класичним сценарієм, частота ускладнень і смертей (частіше

внаслідок пневмонії) не перевищує середні показники при сезонному грипі.

Проте побоювання ВООЗ пов'язані з генетичною новизною штаму Каліфорнія і його потенційною здатністю до подальшої реасортації, внаслідок чого можливе виникнення агресивніших варіантів інфекції. Тоді, за аналогією з найбільш руйнівними пандеміями минулого століття, цей вірус призведе до серйозних людських втрат через деякий (зазвичай піврічний) період, що супроводжується відносно помірною летальністю.

Відповідно до звіту ВООЗ, станом на 28 жовтня 2009 р. [11] необхідно виділити таке:

- аналіз багатьох осередків показує, що пандемічний штам вірусу Н1N1 швидко розповсюдився по всьому світу і зараз є домінуючим в структурі захворюваності грипом;
- вірус неминуче розповсюджуватиметься в подальші місяці до повного охоплення всієї сприйнятливої популяції;
- генетичний аналіз вірусу продемонстрував майже повну ідентичність збудника в різних осередках; при цьому не виявлено ознак підвищення вірулентності вірусу або летальності від нього;



Мал. 3. Динаміка поширення вірусу грипу А/Н1N1 у світі у квітні-серпні 2009 р. [12].

- симптоми захворювання однакові в усьому світі і в більшості випадків відповідають легкій формі грипу, число ускладнень і смертельних вислідів у схильних осіб залишається малим;

- оскільки обговорюваний вірус значно відрізняється за антигенними властивостями від сезонного грипу останніх десятиліть, захворювання перебігає з більшим охопленням молодшої неімунної популяції порівняно зі звичайними сезонними спалахами грипу (найтяжчі випадки відзначені у людей молодших за 50 років, тоді як при сезонному грипі 90 % летальних вислідів припадає на осіб віком понад 65 років);

- як і раніше, проти пандемічного штаму Н1N1 ефективними залишаються озелтамівір і занамівір, до яких чутлива більшість варіантів штаму; ВООЗ не рекомендує ніяких інших протівірусних препаратів для профілактики і лікування цього грипу;

- у зв'язку з тим, що найближчими місяцями спостерігатиметься зростання захворюваності аж до охоплення всієї сприйнятливої популяції у світі, кількість хворих, які потребують препаратів, зростатиме, як збільшуватиметься і сумарна кількість ускладнень (велику небезпеку становить пневмонія);

- ускладнені форми захворювання реєструються, як правило, у вагітних, хворих на хронічні респіраторні недуги (особливо бронхіальну астму), цукровий діабет, серцево-судинні захворювання. Важливо, що у хворих на СНІД, які отримують антиретровірусну терапію, ускладнення розвиваються не частіше, ніж у здорових людей.

#### Модифікація генної структури вірусу А/Н1N1

Сучасні дослідження показали, що генна структура нового вірусу А/Н1N1 є складною. Він містить: гени вірусу свинячого грипу, що уражають свиней Північної Америки; гени вірусу свинячого грипу, що уражають свиней Європи й Азії; гени вірусу пташиного грипу; гени вірусу людського грипу.

Свині почали брати участь у грипозній епопеї з 1918 р. Саме в цей час з'явилися повідомлення ветеринарів і фермерів про захворювання худоби, хоча перші наукові підтвердження датуються 1930 роком. Грип свиней залишався винятково північноамериканським захворюванням аж до 1976 р. Однієї партії худоби, привезеної із США до Італії, було достатньо, щоб розповсюдити «класичний» штам Н1N1. У 1979 р. цей штам в Європі був повністю витиснений новим, теж Н1N1, але вже не людського, а качиноного походження. Те ж саме відбулося і в Китаї.

Наступною віхою, що зумовила весняну пандемію «свинячого грипу» цього року, стала поява «трикомпонентного» вірусу в 1998 р. у Північній Америці. П'ять сегментів він отримав від «класичного» північноамериканського свинячого грипу, а гени ферменту полімерази – від людей і птахів. Вірус А/Н1N1 (Каліфорнія) став четвертим поколінням нащадків «іспанки». Генетичний аналіз показав, що цей штам утворився за рахунок об'єднання двох «родів»: шести сегментів з вищезгаданого «трикомпонентного» вірусу і двох сегментів євразійського грипу свиней. Таким чи-

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

ном, гени нового вірусу отримані із чотирьох різних джерел – чотириразово реасортантний вірус.

Отже, європейський вірус одержав гени від вірусу грипу птахів в 1979 р., а американський в 1995 р. одержав генетичні елементи й людського, й пташиного грипу. Перший вірус циркулює у свиней уже 30 років, інший – 14. За цей час у їхніх генетичних структурах відбулися значні зміни. Нинішній варіант грипу А/Н1N1 зумовлений схрещуванням між двома свинячими вірусами.

ВООЗ оприлюднила посібник для лабораторій грипу й представила нові дані про послідовності вірусних генів і їхньої довжини реасортантного нового вірусу грипу А/Н1N1 (ізолят – А/California/04/2009): HA, NA, M, PB1, PB2, PA, NP, NS. Ці дані свідчать про формування нового пандемічного варіанту вірусу й створення практично загальної уразливості цією інфекцією.

Стає 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.

Для розуміння походження пандемічних вірусів грипу важливе значення має вивчення властивостей природного резервуару інфекції й шляхів еволюції цієї родини вірусів при зміні хазяїна. Уже добре відомо й можна стверджувати, що водоплавні птахи є природним резервуаром вірусів грипу А (адаптовані до цих проміжних хазяїв протягом багатьох століть), про що свідчить носійство всіх 16 підтипів HA цього вірусу. Через фекалії птахів, які у воді можуть зберігатися більше року, віруси можуть передаватися іншим видам тварин при вживанні води з водойми. Всі віруси грипу тварин мають одне еволюційне джерело, пов'язане із птахами як з природним резервуаром. Ця обставина підтверджується даними філогенетичного аналізу послідовностей нуклеїнових кислот різних підтипів вірусів грипу А від різних хазяїв і з різних географічних регіонів.

Аналіз послідовностей гена нуклеопротеїну показав, що віруси грипу птахів еволюціонували з появою 5 специфічних хазяйських ліній: віруси диких і домашніх коней, чайок, свиней і людини. Причому віруси грипу людини й свиней становлять так звану сестринську групу, що свідчить про їхнє близьке споріднення й, цілком природно, спільне походження. Попередник вірусів грипу людини й класичний свинячий вірус, напевно,

мали повністю «пташине» походження. У країнах Середньої Азії свинина не популярна, і цих тварин практично немає у тваринництві. Це приводить до того, що (на відміну від Китаю, наприклад), цей регіон не має в популяції свійських тварин основного проміжного хазяїна – свиней, тому ймовірність «зародження» пандемічних вірусів у Середньоазіатському регіоні нижча, ніж у Китаї, що практично й впливає з даних аналізу їхнього походження [10].

Таким чином, постійне джерело генів для пандемічних вірусів грипу існує у фенотипно незмінному стані у вигляді природного резервуару цих вірусів у водоплавних і перелітних птахів. Тому варто мати на увазі, що попередники вірусів, які викликали пандемію «іспанки» у 1918 р, як і віруси, що стали джерелом сегментів геному пандемічних штамів Азія/57 і Гонконг/68, дотепер циркулюють серед популяції диких птахів з незначними мутаційними змінами.

*Грип і суспільство: соціально-економічні наслідки*

У Гонконгу у зв'язку із загрозою епідемії свинячого грипу з 1 травня введений режим надзвичайної ситуації. Готель, де зупинилася хвора туристка, був блокований і оточений поліцією.

Профілактичні заходи підсилили соціальну напруженість і вилилися в Єгипті у невелике селянське заворушення, коли 3 травня 300-400 свинарів зібралися на вулицях Каїра, щоб врятувати від загрози знищення своїх годувальників. Демонстранти кидали в поліцейських камені і пляшки, тому спецпідрозділи поліції для боротьби з вуличними безладами були вимушені застосувати гумові палиці і сльозоточивий газ, щоб розігнати протестуючих.

Президент США Барак Обама 24 жовтня 2009 р. оголосив надзвичайне положення у зв'язку з грипом А/Н1N1. Як повідомляють представники Білого дому, Обама підписав відповідний акт, в якому мовиться, що грип А/Н1N1 є національною загрозою для США.

*Ситуація в Україні*

2 червня 2009 р. в Україні був підтверджений перший випадок захворювання свинячим грипом А/Н1N1 у 24-річного громадянина України, який прибув до Києва із США (транзитом через Париж).

28 жовтня 2009 р. завдяки засобам масової інформації на заході України почалася паніка (серед людей розповсюджувалися чутки, що люди масово вмирають від невідомої форми пневмонії), в аптеках закінчилися ватно-марлеві пов'язки, протівірусні засоби.



30 жовтня 2009 р. міністр охорони здоров'я України Василь Князевич повідомив, що на Україні почалася епідемія каліфорнійського грипу А/Н1N1. Того ж дня прем'єр-міністр Юлія Тимошенко оголосила про те, що в дев'яти областях на заході країни через розповсюдження грипу, зокрема «свинячого», і ГРВІ на три тижні введена заборона проведення масових заходів, на території України всі вищі навчальні заклади і школи закриті на карантин.

В Україні з початку епідемії на кінець листопада на грип і ГРВІ захворіло понад 1,8 млн осіб, госпіталізовано більше 100 тис. людей. Від грипу і ГРВІ померло понад 400 осіб. Підтверджено майже 100 випадків захворювання на грип А/Н1N1, з них 16,5 % – з летальним вислідом. Епідпоріг перевищений в 22 областях України з 27 територіальних одиниць.

### Патогенез

В основі патогенезу лежить інвазія вірусу в організм людини. В цілому механізм дії цього вірусу аналогічний ураженням, спричиненим іншими штамми вірусу грипу. Вхідними воротами вірусу є циліндричний епітелій респіраторного каналу. У клітинах трахеобронхіального епітелію відбувається перший цикл реплікації вірусу, що триває близько 4-6 год. Лавиноподібний вихід зрілих віріонів супроводжується масовою загибеллю клітин, що клінічно проявляється запальними явищами верхніх дихальних шляхів і токсинемією. Запальний процес найзначніший у трахеї й бронхах. Патогенетично це позначається на функції зовнішнього дихання, оксигенації крові й постачанні кисню органам і тканинам.

Надалі, у зв'язку з некрозом епітелію й руйнуванням природного захисного бар'єру вірус із місць первинної локалізації досить швидко попадає в кровообіг і внутрішні органи з розвитком вірусемії й генералізації інфекції. Характерною особливістю патогенезу є значна інтоксикація, яка розвивається через масивну загибель клітин у результаті інвазії вірусу. Внаслідок інтоксикації розвивається характерне пошкодження судин, знижується їх тонус, підвищується ламкість, збільшується вірогідність розвитку кровотеч.

Тому грип є передусім не стільки генералізованою вірусною інфекцією, скільки системним токсикозом і геморагічним капіляротоксикозом з переважним ураженням мікросудин верхніх дихальних шляхів, легень і центральної нервової системи. Дуже характерним наслідком системного капіляротоксикозу при грипі є геморагічний

набряк передусім високоваскуляризованих органів – легень, мозку і його оболонок.

Істотну роль у патогенезі відіграє ураження легень і бронхів унаслідок посилення експресії ряду факторів – медіаторів запалення (TLR-3,  $\gamma$ -IFN, TNF $\alpha$  та ін.), що призводить до множинного пошкодження альвеол, некрозу і геморагій [13]. Висока вірулентність і патогенність цього штаму вірусу може бути обумовлена здатністю неструктурного білка NS1 (властивого цьому вірусу) пригнічувати продукцію інтерферонів I типу інфікованими клітинами. Дефектні за цим геном віруси виявляються суттєво менш вірулентними [14].

Отже, вірус грипу має:

- цитопатичну (цитолітичну) дію на епітелій бронхів і трахеї, спричиняє його дистрофію, некроз, десквамацію;
- вазопатичну (вазопаралітичну) дію (повнокрів'я, стази, плазмо- і геморагія);
- імунодепресивну дію: пригнічення активності нейтрофілів (пригнічення фагоцитозу), моноцитарних фагоцитів (пригнічення хемотаксису і фагоцитозу), імунної системи (розвиток алергії, поява токсичних імунних комплексів).

Вазоспастична й імуносупресивна дія вірусу грипу зумовлюють можливість приєднання вторинної інфекції, зокрема в дихальній системі – грип «відчиняє двері» вторинній мікрофлорі. Запальний процес у легенях з розвитком пневмонії, що досить часто реєструється у хворих на грип А/Н1N1, може бути обумовлений приєднанням бактерійної флори, в основному стафілококів. Небезпека поєднання вірусу грипу й *S. aureus* пов'язана з тим, що останній у процесі репродукції виділяє серинові протеази, за допомогою яких забезпечується безперешкодне протеолітичне дозрівання віріонів вірусу грипу. Стафілококова пневмонія перебігає вкрай тяжко, хворі можуть загинути в дуже ранній термін хвороби.

Розвивається також алергічний стан організму, внаслідок чого активуються супутні хронічні захворювання – туберкульоз, ревматизм, нефрит.

Проникнення вірусу не завжди веде до розвитку гострого інфекційного процесу. Можливі латентні (безсимптомні) і хронічні форми хвороби, які мають велике значення, особливо в перинатальній патології.

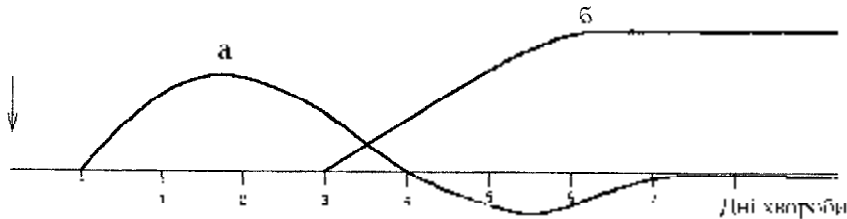
Інкубаційний період становить від 24 до 48 год, зрідка – 4-7 днів.

У гострий період хвороби можна простежити дві фази імунних реакцій. У перші 3-4 дні організм

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

захищається за допомогою неспецифічних речовин – інтерферону, тканинних інгібіторів, рибонуклеази, запальної реакції. Починаючи з 4-5-го дня з'являються протигрипозні антитіла: антигемаглютиніни, віруснейтралізуючі й комплементзв'язуючі. Відповідно до цих змін розрізняють неспецифічну і специфічну фази імунітету. Їх можна схематич-

но показати у формі двох кривих (мал. 4). Незавжди зрозуміти, що найуразливішою буде 3-4-а доба, яка припадає на перехрещення вказаних кривих. У цей час неспецифічний захист організму вже виснажився, а специфічні антитіла щойно почали утворюватись і концентрація їх ще недостатня для подолання вірусу грипу.



Мал. 4. Схема захисних реакцій організму при грипі: а – неспецифічні, б – специфічні.

Сучасна література наводить багато повідомлень про виділення збудника грипу в здорових людей, а ще зовсім недавно так зване здорове вірусоносійство рішуче заперечувалось. Підтвердженням його наявності можуть бути дані серологічних досліджень: під час епідемії хворіє 10-25 % населення, але в її кінці у більшості населення виявляють сироваткові антитіла до збудника.

Таким чином, у патогенезі грипу виділяють наступні основні фази патологічного процесу:

- репродукція вірусу в епітелії дихальних шляхів;
- вірусемія, токсичні й токсико-алергічні реакції;
- ураження дихальних шляхів із переважною локалізацією процесу в якому-небудь відділі респіраторного каналу;
- можливість бактерійного ускладнення з боку дихальних шляхів та інших систем організму;
- фаза наслідків (зворотний розвиток патологічного процесу або летальний вислід).

### Діагностика

Типовий грип має такі важливі для діагностики епідеміологічні та клінічні особливості: 1) зв'язок з епідемією, 2) висока контагіозність, 3) короткий інкубаційний період (частіше до 1 доби), 4) раптовий початок, 5) максимальні прояви хвороби в перші години захворювання, 6) наявність двох провідних синдромів – токсикозу і катаральних явищ верхніх дихальних шляхів, причому першим виникає токсикоз, і він інтенсивніший, 7) напади трахеїту, 8) зерниста енантема на м'якому піднебінні (при грипі типу В), 9) короткочасна га-

рячка – 3-5 діб, 10) часта і тривала післягрипозна астения.

Діагноз підтверджується за допомогою вірусологічного (виділення культури вірусу), серологічного (чотириразове збільшення титрів нейтралізуючих антитіл, специфічних до вірусу грипу А/Н1N1) чи молекулярно-генетичних (ПЛР у реальному часі) лабораторних методів.

З метою швидкої діагностики грипу іноді використовують метод імунофлюоресценції. Для цього мазки і змиви з носоглотки обробляють флуоресцентним специфічним імуноглобуліном. У разі наявності вірусів грипу в ядрі та цитоплазмі епітеліальних клітин утворюються комплекси антиген-антитіло. Їх яскраво-зелене світіння добре видно під люмінесцентним мікроскопом. Під час епідемії методом імунофлюоресценції можна підтвердити наявність грипу в 50-70 % хворих.

Аптечна мережа нині пропонує чимало «швидких тестів» для сезонного грипу. Однак подібні експрес-методи діагностики недостатньо специфічні та передбачають дуже високий відсоток (до 40-50 %) як несправжньо позитивних, так і несправжньо негативних результатів.

Незважаючи на те, що летальність від грипу А/Н1N1 (Каліфорнія) серед маніфестних форм досить висока, підтвердження діагнозу лабораторними тестами невисоке, зокрема у Мексиці воно становило тільки 24,7 % випадків, а в Україні не перевищує 15 %.

### Лікування

Лікування захворювання, спричиненого штамми вірусу «свинячого» грипу, по суті не

відрізняється від лікування так званого «сезонного» грипу.

У гарячковий період і наступні 2 дні хворий повинен зберігати ліжковий режим.

Спостереження показало, що в разі первинного звільнення хворих від роботи на 3 дні ускладнення виникали в 11,8 % випадків. Якщо звільняли на 5 днів — лише в 5,8 %, тобто в 2 рази рідше.

Рекомендується молочно-рослинна вітамінізована дієта, вживання великої кількості теплої підкисленої рідини (чай з лимоном, журавлиний морс, фруктові соки). Широко використовують гарячі напої з ягід калини, малини, настій квітів липи, бузини, листя суниць, евкаліпта, чебрецю, хвоща польового, квіток ромашки, кореня оману (дивосилу), а також гаряче молоко з медом. Володіючи потогінним ефектом, вказані засоби стимулюють видалення вірусів і токсинів, запобігають перегріванню організму.

У перші дні захворювання доцільні парові інгаляції з добавкою в аерозоль лимонної кислоти 1:1000 або соку лимона, борної кислоти 1:100. Краще інгаляції робити за допомогою спеціальних інгаляторів.

При яскравих явищах інтоксикації і порушеннях кислотно-лужного балансу проводиться дезінтоксикаційна і корегувальна терапія. Щоб запобігти розвитку гіпертензії в малому колі кровообігу і набряку легень, вводять не більше 500 мл рідини крапельно (передусім дрібномолекулярні колоїдні розчини, у т.ч. 10-20 % розчин альбуміну) й одночасно застосовують сечогінні (фуросемід, діакарб, етакринову кислоту).

На сьогодні існує лише одна група етіотропних препаратів, ефективних проти «свинячого грипу», – це інгібітори нейрамінідази 2-го покоління – озелтамівір (таміфлю) або занамівір (реленза) [15]. Зараз проходить багатоцентрове плацебоконтрольоване клінічне випробування, у якому бере участь і наша клініка, новітній противірусний засіб для внутрішньовенного введення – перамівір. Усі ці препарати допомагають, якщо вони призначені людям, які перебували в контакті з хворими до появи перших симптомів або у першу добу від початку захворювання. Пізніше їх ефективність практично з кожною годиною прогресивно 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.

Як вже було зазначено, реплікація вірусу зумовлює запалення слизових оболонок дихальних шляхів, що разом з токсинемією запускає системний капіляротоксикоз, максимальним проявом якого є геморагічний набряк легень, мозку і його оболонок. Тому після 2-ї доби хвороби визначальне значення належить не етіотропній, а патогенетичній – протинабрякової, ангіопротекторній та антигіпоксичній терапії.

При відносно легкому перебігу захворювання лікарі країн пострадянського простору рекомендують арбідол, незважаючи на те, що він належить до лікарських засобів з недоведеною ефективністю, а ВООЗ зовсім не розглядає його як противірусний препарат. Попри нав'язливу рекламу, не ефективними виявилися й інші популярні імунотропні препарати: інтраназальний інтерферон, циклоферон, протезлазид та ін. [10].

Лікування тяжких і середнього ступеня тяжкості випадків спрямоване на недопущення первинної вірусної пневмонії, що зазвичай перебігає несприятливо та супроводжується інтерстиціальним геморагічним запаленням і вираженою дихальною недостатністю, а також на профілактику приєднання вторинної бактерійної інфекції, яка також часто призводить до розвитку пневмонії.

Жарознижувальними препаратами при грипі категорично не можна захоплюватись, оскільки гарячка є дуже важливою пристосувальною і захисною реакцією організму, індукує синтез ендогенного інтерферону. Доведено, що вірус грипу добре розмножується при температурі 36-37 °С і перестає розмножуватись при 40 °С. Це підтверджують і клінічні спостереження. Виявляється, що при температурі тіла понад 38,5 °С гарячковий період триває не більше 2-3 діб, видужання настає відносно швидко, а ускладнення виникають рідко. У разі субфебрильної температури гарячковий період триваліший і частіше виникають різні ускладнення, зокрема пневмонія. Крім високої температури тіла, на вірус грипу згубно діє кисле середовище, яке створюється у вогнищі запалення. Встановлено, що недоокислені продукти в запаленій слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів різко стимулюють продукцію інтерферону.

Мистецтво лікування хворого на грип полягає в тому, щоб не зачіпати нормергічну реакцію організму, знизити гіперергічну і підвищити слабку запальну й гарячкову реакції. У випадку гіперпірексії, виражених мозкових і серцево-судинних порушень хворому дають таку мінімальну дозу препарату, яка знизить температуру тіла на 1 °С – до

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

рівня, при якому він буде більш-менш задовільно переносити гарячковий стан. На жаль, у побуті ще дуже поширена думка про необхідність «збити» до норми підвищену температуру тіла. Такий вчинок робить «ведмежу» послугу хворому організму, бо створює оптимальні умови для розмноження вірусу. Отже, у легких і середньотяжких випадках жарознижувальні препарати протипоказані.

Коли ж виникає потреба у призначенні антипіретиків, у жодному випадку не можна збивати жар аспірином (!), оскільки, по-перше, підвищується загроза геморагічних ускладнень, а по-друге, можливі потенційно-смертельні ускладнення у дітей у вигляді синдрому Рея. Температуру знижують тільки парацетамолом (панадолом, тайленолом) або ібупрофеном.

Усім хворим дають полівітаміни, аскорутин всередину. При скаргах на сухий кашель рекомендуються протикашльові засоби – кодеїн, тусупрекс, лібексин, содо-парові інгаляції, при вологому кашлі – мукалтин, бромгексин, відвари трав (листя підбілу, трава термопсису, корінь алтеї), а також нашатирано-анісові краплі, відхаркувальна мікстура.

При тяжкому перебігу грипу та ослабленим хворим, крім вказаних середників, внутрішньовенно вводять альбумін, протигрипозний донорський гамма-глобулін по 3 мл внутрішньом'язово одноразово, іноді повторно через 6-12 год; дітям – з розрахунку 0,15-0,2 мл/кг на добу.

При появі ознак геморагічного інтерстиціального (а в пізніших стадіях і альвеолярного) набряку легень за життєвими показаннями використовують екстрену протинабрякову гормонотерапію (максимальним протинабряковим ефектом володіє дексаметазон). Хворим з тенденцією до гіперкоагуляції необхідно призначити гепарин під контролем коагулограми. При появі крові в харкотинні потрібно додати  $\Sigma$ -амінокапронову кислоту, дицинон, хлорид кальцію.

На практиці нерідко зловживають антибіотиками. Разом з тим, вони мають чіткі клінічні показання до застосування: 1) дуже тяжкий ступінь грипу (гіпертоксична форма з енцефалітними явищами, початок із пневмонії), 2) грип у дітей перших 2 років життя, вагітних, різко ослаблених, осіб похилого і старечого віку, 3) бактерійні ускладнення, 4) супутні хронічні захворювання, які можуть загостритись під впливом грипу. У решті випадків антибіотики протипоказані, бо вони підсилюють алергізацію організму, пригнічують утворення протигрипозних антитіл, збільшують частоту різних ускладнень.

Ефективність антибіотиків пеніцилінового ряду та цефалоспоринів суттєво обмежує широке розповсюдження штамів бактерій, які продукують пеніцилінази, цефалоспоринози і хромосомні бета-лактамази. Тому при тяжких бактерійних ускладненнях грипу доцільно ширше застосовувати цефалоспоринози III-IV покоління, комбінації цефалоспоринів чи пеніцилінів з інгібіторами бета-лактамаз, аміноглікозидами III покоління, а також макроліди III генерації (не поєднувати з пеніцилінами і цефалоспориносами – антагонізм). Високо-ефективними, у т.ч. при нозокоміальних інфекціях, є оксазолідинони (в Україні зареєстрований лінезолід), які цілком позбавлені перехресної резистентності з іншими антибіотиками, однак діють тільки на грампозитивні бактерії, анаеробні бактероїди і клостридії. Препаратами вибору можуть бути «респіраторні» фторхінолони III-IV покоління, які мають високу антибактерійну активність і широкий спектр дії, у тому числі на полірезистентні грамнегативні та грампозитивні бактерії. Найширшим спектром дії володіють карбапенеми (тіенаміцини).

### Профілактика

З метою первинної специфічної профілактики (перш за все осіб категорії ризику) проводиться прискорена розробка і реєстрація специфічних вакцин на основі виділеного штаму збудника.

Грипозні вакцини готуються з актуальних штамів вірусу грипу людини, які щорічно рекомендуються Всесвітньою організацією охорони здоров'я для використання в майбутній епідемічній сезон на підставі аналізу епідемічної ситуації. Ці рекомендації розробляються на основі даних епідагляду за ситуацією з грипом, здійснюваного через всесвітню мережу, що складається зі 110 лабораторій у 83 країнах світу.

Щеплення від грипу рекомендується передусім дітям старшим 6 міс., підліткам і дорослим, особливо особам старшим 65 років. Дітям, які ще не мають антитіл до грипу, а також хворим з імунодефіцитом рекомендується вводити 2 дози з інтервалом 4 тижні.

Щеплення проти грипу захищає від захворювання близько 80 % здорових дітей і дорослих. У старих людей захист дещо слабший, але вакцинація суттєво полегшує тяжкість грипу, знижує частоту ускладнень і смертність.

Нині для профілактики грипу застосовують в основному інактивовані грипозні вакцини – препарати, що містять антигени вірусів грипу актуальних штамів, циркулюючих в даний час і спричиня-

ючих епідемію. Вони належать до трьох серотипів вірусу грипу: А/Н1N1, А/Н3N2 і В. Вірус грипу вирощують в курячих ембріонах, інактивують і ретельно очищають від білків та інших баластних компонентів курячого ембріона.

Використовуються 3 види інактивованих гриппозних вакцин: цільновіронні, спліт-вакцини і субодиночні вакцини.

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

Спліт-вакцина (ваксигрип, бегривак, флюорикс) містить зруйновані інактивовані віріони вірусу грипу – до її складу входять всі віронні білки вірусу, не тільки поверхневі, але й внутрішні антигени. За рахунок високого очищення в ній немає вірусних ліпідів і білків курячого ембріона.

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

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

Щеплення проти грипу здатне індукувати захисний рівень протигриппозних сироваткових антитіл у більшості вакцинованих, зокрема у дітей, починаючи з 6-місячного віку, і в старших осіб, та приводити до утворення секреторних антитіл у носоглотці. Враховуючи слабку реактогенність спліт-вакцини і субодиночної 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.

Сьогодні в Україні дозволені до застосування вакцини для імунопрофілактики сезонного грипу.

**Ваксигрип** – сучасна вакцина проти грипу, що захищає від трьох найбільш актуальних у конкретному епідемічному сезоні різновидів (штамів) вірусу грипу. Ця вакцина виробляється французькою компанією «Санофі Пастер» (раніше «Авентіс Пастер»), що є світовим лідером і експертом в галузі створення і виробництва вакцин. Ваксигрип належить до класу розщеплених (спліт-) вакцин. Порівняно з недорогими, т.з. субодиночними вакцинами, спліт-вакцини проти грипу містять нескорочений, повноцінний набір компонентів, що формують імунітет. Наявність у ваксигрипу додаткових внутрішніх антигенів дозволяє створювати подвійний ступінь захисту від грипу, забезпечувати вищу профілактичну ефективність, частково захищати від інших ГРВІ та штамів вірусу грипу, що можуть з'явитися неочікувано.

**Флюорикс** – спліт-вакцина, вироблена компанією СмітКляйн Бічем (Німеччина). За досвідом минулих років, практично не дає ускладнень, містить штами вірусів, що рекомендує ВООЗ: А/Нова Каледонія, А/Каліфорнія (новий штам), В/Шанхай. Може використовуватися серед дітей.

**Інфлювак** – тривалентна субодиночна вакцина, що містить тільки очищені поверхневі протективні антигени – гемаглютинін і нейрамінідазу вірусів грипу А і В. Цей препарат характеризується високим ступенем очищення від компонентів вірусу грипу. Виробляється фірмою Солвей Фарма (Нідерланди). Антигенний склад вакцини щорічно оновлюється відповідно до рекомендацій ВООЗ.

**Інфлексал-В** – відносно нова вакцина на ринку України. Вона створена компанією Берна Біотех Ltd (Швейцарія) на основі віросомної технології, за якістю – належить до вакцин нового покоління преміум-класу. На відміну від інших вакцин не містить консерванту тіомерсал.

**Грипол** – субодиночна ад'ювантна вакцина останнього покоління, що виробляється в Росії. Містить актуальні штами вірусу грипу. Відповідає міжнародним вимогам щодо ефективності та безпеки. Відмітна особливість цієї вакцини – наявність в її складі високомолекулярного імуноад'юванта поліоксидонію, з яким пов'язані поверхневі протективні антигени вірусу грипу – гемаглютинін і нейрамінідаза. Така структура робить презентацію гриппозних антигенів близькою до природної, дозволяє швидко отримати стійку імунну відповідь у вакцинованих осіб. Вміст антигенів вірусу грипу знижений в 3 рази при доведеній високій ефективності цієї вакцини.

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

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.

У серпні 2009 р. відразу декілька західних фармацевтичних компаній заявили про початок випробувань вакцин проти свинячого грипу. Китай завершив клінічні випробування, а американська фірма Baxter і швейцарська Novartis почали продаж вакцини ще до закінчення клінічних випробувань, причому за схвалення ВООЗ. Компанії посилаються на досвід боротьби зі сезонним грипом і відпрацьованість технологій, а також на результати випробувань «макетних» вакцин. Проблема в тому, що «макетна» вакцина зовсім не тотожна тій, якою щепитимуть від свинячого грипу. Не виключено, що невипробувані зразки на практиці можуть виявитися малоефективними.

Крім того, на жаль, мінливість вірусу грипу призводить до швидкого старіння вакцин – саме тому відбуваються сезонні епідемії. Припускають, що поява нових форм А/Н1N1 нівелює ефект від вакцинації, і свинячий грип почне циркулювати в популяції постійно.

Поки що в Україні процедуру державної реєстрації проходять 2 вакцини для імунопрофілактики пандемічного грипу компанії «GlaxoSmithKline» (Великобританія) та «Петровакс» (Росія). Через обмежену кількість вакцини проти грипу А/Н1N1 у світі, насамперед вакцинація проводитиметься серед груп ризику, зокрема, серед дітей, лікарів, вагітних, астматиків, працівників освітньої сфери.

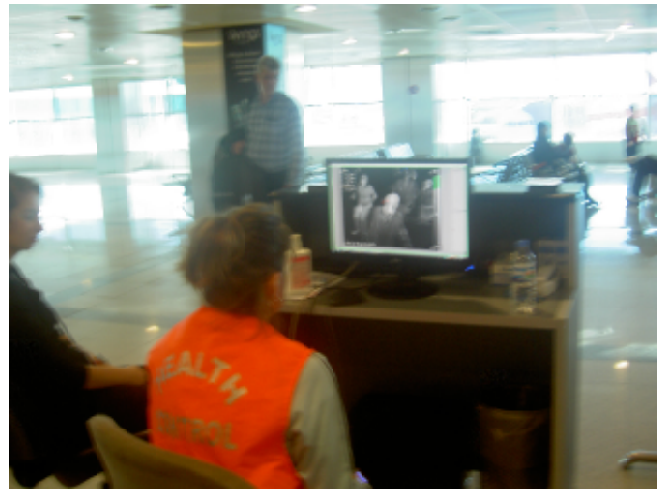
Первинна неспецифічна профілактика спрямована на запобігання попаданню вірусу в організм і на посилення неспецифічної імунної відповіді для уникнення розвитку захворювання.

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, те-

лефонах та інших поверхнях, і вірус може бути переданий через пальці в рот, ніс або очі. Алкоголь у вигляді гелю або піни добре знищує віруси і бактерії на поверхні різних предметів.

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 (мал. 5). При виявленні осіб з ознаками захворювання проводиться їх госпіталізація і лабораторне обстеження для уточнення діагнозу.



Мал. 5. Тепловізійний моніторинг усіх прибулих пасажирів у Стамбульському аеропорту (Туреччина) [власне фото].

Разом з тим, ВООЗ не рекомендує обмежувати переміщення людей, а також організовувати карантинний контроль в пунктах прибуття. Такі заходи є неефективними й економічно недоцільними [16].

### Література

1. Swine influenza. The Merck Veterinary Manual: <http://www.merckvetmanual.com/mvm/index.jsp?cfile=htm/bc/121407.htm>
2. Zampaglione M. Press Release: A/H1N1 influenza like human illness in Mexico and the USA: OIE statement. World Organisation for Animal Health (April 29, 2009): [http://www.oie.int/eng/press/en\\_090427.htm](http://www.oie.int/eng/press/en_090427.htm)
3. <http://gripp-a-h1n1.blogspot.com/>
4. <http://gamapserv.who.int/h1n1/casesdeaths.html>
5. Stevenson M. U.S., Mexico battle deadly flu outbreak (2009-04-25): <http://www.komonews.com/news/national/43692847.html>
6. Brown D. New Strain of Swine Flu Investigated: Two Children in San Diego Area Had No Contact with Pigs, Washington

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Post (April 22, 2009): <http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2009/04/21/AR2009042103694.html>

7. Deadly new flu virus in US and Mexico may go pandemic, April 24, 2009: <http://www.newscientist.com/article/dn17025-deadly-new-flu-virus-in-us-and-mexico-may-go-pandemic.html>

8. Taubenberger J.K., Hultin J.V., Morens D.M. Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context // *Antivir. Ther.* – 2007. – V. 12. – P. 581-591.

9. Супотницький М.В. Пандемія «іспанки» 1918-1920 гг. в контексті інших грипозних пандемій і «птичього гриппа»: <http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat51.htm#gl2>

10. Казаков В.Н., Шлопов В.Г. Грипп А (H1N1) 2009, «Свиной грипп»: пандемия (первые итоги и перспективы развития). – Донецк: Каштан, 2009. – 196 с.

11. Preparing for the second wave: lessons from current outbreaks: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1\\_second\\_wave\\_20090828/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html)

12. WHO: <http://who.int.csr/disease/swineflu/updates/en/index.html>

13. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection / Mauad T., Hajjar L.A., Callegari G.D. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – V. 142. – P. 1982-1991.

14. Strong interferon-inducing capacity of a highly virulent variant of influenza A virus strain PR8 with deletions in the NS1

gene / Kochs G., Martinez-Sobrido L., Lienenklaus S. et al. // *J. Gen. Virol.* – 2009. – V. 197. – P. 2661-2672.

15. Рекомендации ВОЗ по лечению гриппа H1N1: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=28386>

16. Global Alert and Response (GAR): [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/travel/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/travel/en/index.html)

### FLU A/H1N1 PROBLEMS: THE PAST AND PRESENT HISTORY

M.A. Andreychyn, V.S. Kopcha

*SUMMARY. Modern pictures are reflected of biological and genetic features of virus flu A/H1N1/California, known as a «pork flu», Resulted review from history, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnostic and principles of treatment. Authors reason about the prospects of development of modern pandemic of flu A/H1N1.*

**Key words:** flu A/H1N1, epidemiology, pathogenesis, clinic, treatment.