

А.М. Бондаренко

ГРИП А/Н1N1 – РЕАЛІЇ ТА ОСОБЛИВОСТІ

Обласна комунальна установа "Криворізька інфекційна лікарня № 1", м. Кривий Ріг

Проілюстровані сучасні дані про стан патогенезу грипу А/Н1N1 та його тяжких ускладнень у вигляді геморагічного набряку легень і мозку. Запропоновані обґрунтовані рекомендації щодо патогенетичної терапії цих ускладнень. Розглянуті особливості патогенетичної та етіотропної терапії тяжких форм грипу А/Н1N1. Наведені перспективні напрямки розвитку патогенетичної терапії ускладнень грипу та його профілактики.

Ключові слова: грип, ускладнення грипу, терапія.

Незважаючи на проведення протягом багатьох десятиліть активних протиепідемічних заходів, у черговий раз планету охопила пандемія грипу. Цього разу збудником став вірус грипу А/Н1N1. Всі спроби приборкати грип або хоча б перевести його в розряд "керованих інфекцій" дотепер виявляються практично неспроможними. Навіть поверхневий аналіз засобів і методів профілактичної боротьби із грипом, незважаючи на їх масштабність, різноманіття та використання найсучасніших біотехнологій [1-4], чітко ілюструє те, що сьогодні людство все ще перебуває в стані "гонитви" за вірусом, у якій він постійно від нас вислизає, залишаючи за собою безперечне лідерство. Необхідно також особливо відзначити, якщо профілактичний протигрипозний арсенал (вакцини, інтерферони, індуктори інтерферогенезу, імуномодулятори та ін.) досить великий [1, 2, 4-6], то вибір антивірусних хіміопрепаратів, здатних блокувати реплікацію вірусу в чутливих до нього клітинах, вкрай обмежений [3, 4, 7]. Також необхідно вказати, що чутливість вірусів грипу до існуючих противірусних препаратів вибіркова, не завжди достатня, а їх реальна ефективність обмежена першими годинами розвитку інфекції (до 1 доби) [3, 6-9]. Тому в боротьбі з вірусами грипу поки ми зазнаємо поразки, але все-таки продовжуємо боротися і сподіватися на перемогу в майбутньому.

Аналіз інформаційних джерел показує, що пандемія грипу в 2009 р. викликана аж ніяк не "новим" вірусом грипу А/Н1N1, як це сьогодні намагаються нам представити. Цей збудник, відомий і раніше, був причиною пандемій і епідемій до 60-х,

а також наприкінці 70-х років ХХ століття [3, 4, 10]. Зараз він знову повернувся, і в цьому немає нічого особливого, тому що така зміна збудників грипу повністю відповідає епідеміологічним законам циклічного розвитку інфекцій [3, 4, 10]. Однак не можна не відзначити й те, що з врахуванням високої варіабельності геному вірусів грипу А сучасний вірус з набором Н1N1 міг набути нових властивостей, що може зумовити не тільки особливості його епідеміології, а передусім особливості патогенезу та клініки сьогоденної пандемії грипу. Така ситуація цілком закономірна, враховуючи відомі раніше й властиві вірусам грипу явища антигенного "дрейфу" і "шифту", можливості постійних мутаційних змін вірусної РНК, обмін фрагментами геному з іншими вірусами [3]. У цьому зв'язку варто особливо вказати на можливість модифікації геному вірусів грипу генномодифікованими організмами (ГМО). Передусім це стосується "вірусів-векторів", виробництво й застосування яких у медицині і біотехнологіях сьогодні вже переходить у практичну сферу діяльності людини, що таїть у собі серйозну небезпеку та вимагає серйозного підходу з позицій біобезпеки. Взаємодія існуючих патогенних для людини вірусів із ГМО може вже найближчим часом призвести до непередбачених модифікацій обох учасників процесу та виникнення нових високовірулентних збудників вірусних інфекцій, максимально адаптованих до реплікації в чутливому макроорганізмі і резистентних до існуючих або навіть ще не існуючих антивірусних препаратів. Варто також сказати, що в засобах масової інформації неодноразово повідомлялося про можливість "рукотворної" модифікації сучасних збудників грипу. Як би фантастично це не здавалось, на жаль, така перспектива цілком реальна, але, на щастя, поки ще не знаходить реального підтвердження. Проте, з урахуванням наведених даних, вже сьогодні необхідна перспективна розробка проблем захисту від можливої біозагрози невідомими вірусами, а отже, й розвитку в рамках епідеміології нового, можливо, навіть самостійного напрямку – біобезпеки.

У цьому зв'язку варто особливо вказати, що на сьогодні ще немає переконливих даних про істотні патогенетичні і клінічні особливості грипу А/Н1N1. Так, рівень тяжких форм цього грипу і летальності сьогодні не має істотних відмінностей від попередніх епідемій грипу за останні десятиліття. Зазначені, як особливість сучасної епідемії грипу А/Н1N1 високий рівень тяжких форм у вагітних і тяжких "грипозних" пневмоній, в Україні поки не знаходять вірогідного підтвердження. Також у вагітних і неімунних осіб перебіг грипу завжди в цілому був тяжчим порівняно із загальнопопуляційним [3, 7, 9]. Це досить легко пояснити, якщо врахувати той факт, що вагітність за своєю суттю є імунодефіцитом, що забезпечує необхідну імунологічну толерантність матері стосовно плода. Крім цього, вагітність, незважаючи на її фізіологічність і генетичну резервну забезпеченість, є, по суті, станом хоча й зворотного, але тривалого стресу, що істотно знижує компенсаторні й захисні резерви макроорганізму. Необхідно відзначити й те, що більшість вагітних сьогодні – це особи віком до 30 років, а ця група населення в Україні не мала контакту з вірусом грипу А/Н1N1 (остання його епідемія 1976-1979 р.) і, отже, не має до нього імунітету. Викладене вище закономірно свідчить про те, що сьогодні вагітні – найбільш вразлива група стосовно вірусу грипу А/Н1N1 з урахуванням високої чутливості та низької імунорезистентності до цього вірусу.

Враховуючи відсутність специфічного імунітету до вірусу грипу А/Н1N1 у групі осіб до 30-32 років, закономірно можна очікувати клінічні особливості перебігу цього грипу, як у групі неімунних осіб. Таким чином, з врахуванням викладеного вище, істотних особливостей в епідеміології, патогенезі й клініці сучасної пандемії грипу А/Н1N1 очікувати не слід.

Проте цей вірус має свої особливості і відмінності від своїх попередників. Він стійкий до похідних адамантанів, що застосовувалися раніше, – амантадину та ремантадину і чутливий до інгібіторів нейрамінідази – озельтамівіру (вже широко відомий препарат "Таміфлю") і занамівіру [7, 9, 11]. Не варто також повністю відкидати інформацію про розвиток ранніх "грипозних" пневмоній з тяжким і вкрай тяжким перебігом у групі осіб, які не мають специфічного імунітету.

Варто особливо вказати, що пневмонії при грипі є одним з найбільш частих ускладнень. Однак необхідно чітко диференціювати ці пневмонії, тому що вони мають істотні розбіжності в етіології

та патогенезі, а отже, вимагають різних засобів і методів терапії, як етіотропної, так і патогенетичної. Відомо, що при грипі можуть мати місце: вірусні, бактерійні і найчастіше – змішані (вірусно-бактерійні) пневмонії. Самі бактерійні пневмонії, незалежно від строків виникнення, не становлять особливих труднощів у плані діагностики, хоча їх терапія досить складна, з огляду на поліантибіотикорезистентність збудників (передусім стафілококів), а також те, що вони перебігають на тлі імунодефіциту, що є одним з патогенетичних ланок саме грипу [3, 8]. Застосування сучасних методів бактерійного експрес-аналізу, а також ПЛР-тестів дозволяє протягом декількох годин (до 24 год) виявити збудника або збудників пневмонії (у тому числі й анаеробних, що досить важливо) і визначити їх чутливість до антибіотиків, що уможливорює початок ранньої обґрунтованої та ефективної етіотропної терапії. Однак для більшості клінік в країні такі методи дослідження ще недоступні, а рутинні методи бактеріологічного аналізу, як правило, дають результати через 2-3 дні, що істотно знижує можливості проведення адекватної антибактерійної терапії. Але якщо для бактерійних ускладнень грипу ми все ж таки маємо досить широкий вибір етіотропних засобів, то відносно вірусних пневмоній, зумовлених вірусом грипу А/Н1N1, сьогодні ми реально можемо оперувати тільки двома препаратами – озельтамівіром і занамівіром, причому тільки озельтамівір можна використовувати як системний засіб [7, 12]. Необхідно також особливо вказати, що у випадку розвитку так званої вірусної пневмонії при грипі ефективність зазначених антивірусних препаратів істотно обмежена – вони ефективні тільки в перші 2 дні розвитку грипу А/Н1N1 і їх ефективність прогресивно знижується вже з перших годин розвитку недуги [7, 9, 11, 12]. Така ситуація абсолютно закономірна, тому що період від проникнення вірусу грипу в чутливу клітину до виходу з неї накопиченого пулу віріонів становить всього 4 год з наступною інвазією накопиченого вірусу в ще неінфіковані клітини [3, 4]. Отже, у неімунних осіб за декілька пасажів продукція вірусів іде по експотенціальному закону і вже за першу добу хвороби здатна зумовлювати вкрай високий рівень віремії, а отже, і токсинемії, що, по суті, і є головною патогенетичною ланкою грипу [3, 8]. Поряд із цим, істотну роль у патогенезі грипу відіграють і токсико-алергічні та автоімунні реакції [3, 8]. Все це є основою для розвитку інтенсивного та масивного запального процесу в макроорганізмі. Передусім це стосується

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

респіраторного каналу, як "вхідних воріт" для вірусної інвазії, і мікроциркуляторного русла, що супроводжується вираженим капіляротоксикозом з переважним ураженням мікросудин легень і центральної нервової системи (ЦНС). Як правило, реплікація вірусу грипу в чутливих до нього клітинах призводить до їх деструкції і загибелі, а отже, до ушкодження інфікованих вірусом органів і тканин, до складу яких входять зазначені вище клітини, що закономірно супроводжується порушенням їх органних і тканинних функцій. У цьому аспекті необхідно розглянути вибіркочку здатність вірусів грипу інфікувати клітини циліндричного епітелію дихального каналу, що вистилає повітряно-носні шляхи, включаючи найдрібніші бронхіоли 3-го порядку [3, 8], що підтверджується також даними патоморфологічних досліджень. Однак ряд авторів вказує на можливість реплікації вірусів грипу безпосередньо і в альвеолоцитах, які морфологічно і функціонально належать до іншого типу епітелію [3]. Однак патоморфологічно при тяжких і гіпертоксичних формах грипу вираженої прямої деструкції альвеолоцитів немає. Деструктивні зміни у вигляді некрозів слизової оболонки та геморагічного набряку мають місце у верхніх дихальних шляхах і частіше в бронхах великого порядку [3, 4], а прямі некробіотичні зміни в бронхіолах і альвеолах практично не описуються. У цих відділах переважають явища геморагічного набряку зі стовщенням і ушкодженням надалі "альвеолярно-капілярної мембрани" (АКМ), що спричиняє порушення оксигенації з наступним розвитком тяжкої гіпоксії. Аналогічні патоморфологічні зміни у вигляді геморагічного набряку відзначаються і в ЦНС, що раніше помилково розглядалося як грипозний менингіт і менингоенцефаліт. Тому грип у патогенетичному аспекті необхідно розглядати передусім не як генералізовану вірусну інфекцію, а як локальну інвазію із системним токсикозом і геморагічним капіляротоксикозом з переважним ураженням мікросудин верхніх дихальних шляхів, легень і ЦНС.

Перше зумовлено близькістю, а отже, високою доступністю для токсинів, мікросудин легень до місць реплікації вірусу, де найвища концентрація токсичних метаболітів вірусної індукції і токсинів клітинної деструкції. Другою провідною патогенетичною складовою переважного ураження легень і ЦНС у патогенезі тяжких і гіпертоксичних форм грипу є їх високий ступінь васкуляризації і висока чутливість нейроцитів до токсинів і гіпоксії. Таким чином, можна стверджувати, що патогенетично

грипозні "пневмонії", по суті, є геморагічним набряком легень, а запальні процеси, пов'язані з реплікацією вірусу і токсинемією, є тільки тригерним фактором, що запускає капіляротоксикоз, який реалізується згодом у вигляді геморагічного набряку легень, мозкових оболонок і саме мозку. Набряк легень у цій ситуації закономірно призводить до гіпоксії, що, у свою чергу, підсилює дифузний набряк головного мозку з наступним його набряканням і порушенням вітальних функцій. Наведене вище чітко ілюструє те, що грипозні пневмонії і менингоенцефаліти за своєю суттю не є такими, тому що за фактом не мають під собою патогенетичної провідної основи у вигляді інтенсивного запалення. Це також підтверджується й тим, що віруси грипу як біологічні об'єкти не мають тропності до нейроцитів і переважно уражають клітинну ланку слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, а не епітелій бронхіол і альвеол [3, 4, 8]. Необхідно також відзначити, що геморагічний набряк легень при грипі із сучасних позицій може розглядатися як "гострий респіраторний дистрес-синдром" або як "шокові легені".

Не розглядаючи бактерійні ускладнення грипу, з урахуванням наведених вище даних, тепер необхідно сказати, що сьогодні потрібно внести зміни в номенклатуру назв ускладнень при грипі, які будуть відбивати дійсну суть цих процесів. Так, "грипозні" пневмонії і грипозні менингоенцефаліти класифікувати, відповідно, як геморагічний набряк легень і мозку. Ретроспективний аналіз показує, що сумнозвісна "іспанка" – пандемія грипу А/HSw1N1 (1918-1919 рр.), яка забрала більше 20 млн людських життів, у випадку тяжкого перебігу і у разі летальності за своєю суттю була токсичним геморагічним набряком легень [3, 4]. Сьогодні на арену повернувся вірус грипу А/Н1N1, але вже з модифікованим антигенним набором нуклеокапсиду. Можливо, відсутність сьогодні масштабної летальності при сучасній пандемії грипу в 2009 р. пов'язана з тим, що на планеті зникла популяція людей, генетично високочутливих до вірусу А/Н1N1. Ці люди померли під час епідемії "іспанки" і не дали потомства. Іншою причиною відсутності сьогодні вкрай високої вірулентності вірусу грипу А/Н1N1 може бути його генетична еволюційна модифікація, що виражається в "невигідності" для вірусу знищення середовища розмноження, яким є людина.

Проте відсутність високого рівня летальності не привела до її кардинального зниження порівняно з недавніми пандеміями та епідеміями

грипу А, а основною причиною смерті при тяжких і гіпертоксичних формах грипу так і залишилися геморагічний токсичний набряк легень і мозку.

Виходячи із цього, наступним і найбільш важливим етапом такого трактування й оцінки ускладнень грипу повинна стати зміна підходів власне до терапії самого грипу і його тяжких ускладнень. Це стосується рівною мірою й етіотропної та патогенетичної терапії. Відносно етіотропної терапії, як було зазначено раніше, її проведення доцільне, як правило, тільки в перші 24-48 год від початку клінічних проявів. Адже вже до кінця інкубаційного періоду відбулося масове інфікування чутливих до вірусу клітин, а початок клініки вже відповідає масивному виходу з них віріонів і токсинемії. Адекватним було б застосування антивірусної терапії відразу після інфікування або хоча б в інкубаційному періоді. Але такий підхід практично не можна реалізувати, тому що в пацієнта у цей час ще немає видимих клінічних проявів хвороби і ми не можемо бути впевнені у факті інфікування. Тому єдиною рекомендацією відносно антивірусної хіміотерапії є якомога більш раннє її призначення. Від цього прямо залежить її ефективність, а отже, і прогноз при грипі. Тому в цьому зв'язку буде доречно особливо вказати, що найбільш ефективним засобом боротьби з грипом на сьогодні, незважаючи на об'єктивні недоліки, залишається профілактика.

Відносно терапії геморагічних ускладнень і передусім набряку легень, з огляду на їх швидку динаміку розвитку, ефективність антивірусної терапії стає сумнівною, хоча вона і може якоюсь мірою знизити рівень очікуваної віремії, а отже, і токсинемії. Таким чином, повністю відмовлятися від неї навіть у пізній термін початку етіотропного лікування не можна. Через те, що найбільш частим тяжким ускладненням грипу є саме геморагічний набряк легень, а не "пневмонія", його терапії варто приділити особливу увагу. Як видно з наведених вище даних, провідною у терапії цього ускладнення є саме патогенетична терапія, що має суттєві особливості і, на жаль, об'єктивні обмеження, пов'язані знову ж таки саме з патогенезом геморагічного набряку легень, який перебігає на тлі масивного ураження мікроциркуляторного русла. Навіть у початковій фазі цього набряку відбувається нагромадження рідини і розширення простору в АКМ. Така ситуація відразу ж приводить до порушення дифузії O_2 через цей бар'єр, хоча рівень дифузії CO_2 залишається практично незмінним (його дифузійна здатність в 20-25 разів вища, ніж

у кисню) [10, 13-15]. При подальшому прогресуванні набряку порушується вже і дифузія CO_2 . На початковому етапі такий набряк ще не виходить за межі інтерстицію та базальної мембрани альвеолоцитів і є, по суті, ще інтерстиціальним. Незважаючи на відсутність пропотівання рідини в альвеоли, рівень гіпоксії може бути вже досить значним і проявлятися наростаючими ознаками гострої дихальної недостатності у вигляді занепокоєння, почуття нестачі повітря, швидко наростаючої задишки з ціанозом, хоча фізикальна картина в легенях досить мізерна і проявляється у вигляді жорсткого дихання, сухих хрипів, незначним дифузним аускультативним ослабленням дихання. Рентгенологічно у фазі інтерстиціального набряку легень можна виявити тільки посилення легеневого малюнка. Наступним етапом є пропотівання рідини та проникнення формених елементів крові вже в альвеоли. Із цього моменту набряк стає вже альвеолярним, а отже, важкокерованим, з усіма властивими для нього клінічними ознаками. Досвід показує, що саме момент переходу від інтерстиціального в альвеолярний набряк є критичним для хворих на геморагічний набряк легень при грипі. Найбільш ефективна патогенетична протинабрякова, ангіопротекторна і антигіпоксична терапія саме ще у фазі інтерстиціального набряку. Розвиток альвеолярного набряку легень часто відбувається лавиноподібно, і терапія нерідко виявляється вже мало-ефективною. Тому вкрай важлива саме рання діагностика початку геморагічного набряку легень при грипі. Незважаючи на мізерність клінічних проявів, саме вони, і особливо їх динаміка, здатні вказати на набряк легень, який починається. Одним з таких симптомів є прогресуюча задишка. Це фактично єдиний суб'єктивний і об'єктивний критерій, який сигналізує про необхідність початку протинабрякової терапії. Не можна упускати такий шанс, тому що тільки на стадії інтерстиціального геморагічного набряку легень ми ще можемо одержати видимий ефект від патогенетичної терапії. У випадку альвеолярного набряку прогноз для життя хворого може стати несприятливим. Тому необхідно використати всі засоби інтенсивної терапії саме на стадії інтерстиціального набряку.

Першочерговим завданням є вплив на підвищену проникність капілярної ланки мікроциркуляції. Єдиними ефективними препаратами в цій ситуації, незважаючи на постійні дискусії про доцільність їх застосування, є глюкокортикоїди, які здатні блокувати провідні патогенетичні шляхи геморагічного набряку при грипі. Вони мають потужну протинаб-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

рякову дію (найбільш ефективний у цій ситуації дексаметазон), мембраностабілізуючу (стабілізація клітинних мембран капілярних ендотеліоцитів і базальних мембран капілярів та альвеолоцитів), імуносупресивну (блокування автоімунних реакцій), антитоксичну, замісну й антистресову дію, а також сприяють репарації, стимулюючи клітинний геном. Досвід показує, що добова доза глюкокортикоїдів повинна бути досить високою, вводиться тільки внутрішньовенно в перерахуванні на преднізон не менше 300 мг. Необхідно відзначити, що ефективними можуть бути і нижчі дози. На ранніх етапах терапії перевагу варто віддавати дексаметазону з урахуванням його найбільш потужної протинабрякової дії в групі глюкокортикоїдів. Така інтенсивна терапія, як правило, проводиться не більше 3-5 днів, призначається за життєвими показаннями і практично не може стати причиною імунодефіциту з наступними бактерійними ускладненнями [3, 4, 10, 14]. Необхідно особливо відзначити, що відносно ефективності глюкокортикоїдів при геморагічному набряку легень на сьогодні немає єдиної думки, однак їх застосування за життєвими показаннями і з урахуванням їх механізмів фармакологічної дії дає хворому шанс на виживання і на одужання.

Також необхідно особливо вказати, що сучасна медицина сьогодні ще не має в розпорядженні засобів і методів для ефективної терапії при ушкодженні легеневих капілярів [14]. Терапія таких хворих з геморагічним набряком легень може бути тільки патогенетичною з паралельним забезпеченням транспорту і дифузії O_2 і CO_2 в системі АКМ або капіляр-штучна мембрана.

Особливістю протинабрякової терапії при гриповому геморагічному набряку легень є те, що вона досить обмежена і жорстко пов'язана з обсягом введеної парентерально рідини з метою дезінтоксикації. Звичайно, при тяжких, навіть неускладнених формах грипу парентерально вводять не більше 300-400 мл рідини, переважно дрібномолекулярних декстранів. При проведенні протинабрякової терапії перевагу віддають дрібномолекулярним нативним колоїдам – 10-20 % розчину альбуміну. Кристалоїдні розчини вводити не рекомендується через їх швидке проникнення в тканини і виникнення або посилення набряку.

Одночасно проводять заходи щодо "розвантаження" малого кола кровообігу. Використовують елементарні прийоми, які, незважаючи на свою простоту, можуть дати позитивний ефект. До них відносять: напівсидяче положення зі спущене-

ними ногами, відволікаючі гарячі ножні ванни, накладання венозних джгутів на кінцівки.

Застосування гангліоблокаторів для "безкровного кровопускання", з метою знизити тиск у малому колі кровообігу і депонувати кров на периферії, практично неможливе через небезпеку системного зниження артеріального тиску і порушення перфузії тканини, яка уже й без того страждає від гіпоксії. Така ж мотивація і відносно звичайного кровопускання, тому що ефективною при набряку легень може бути евакуація не менше 500 мл крові [10, 14]. Для розвантаження малого кола можна використати розчини 2,4 % еуфіліну по 10 мл внутрішньовенно. Як ефективний протинабряковий засіб потрібно використати фуросемід у дозах 60-120 мг на введення, які застосовувати при необхідності надалі під контролем гемодинаміки й ефективності комплексної терапії. Однак не всі автори згодні з протинабряковою ефективністю саме фуросеміду, хоча й відзначають його позитивний вплив на оксигенацію [14].

Застосування осмотичних діуретиків досить небезпечне. Так, сечовина вільно проникає в інтерстиціальний простір, тим самим підсилюючи набряк тканини, а в разі застосування манітолу в нього є фаза різкого підвищення внутрішньосудинного об'єму крові, що також може призвести до посилення набряку [10, 14]. Тому найбільш безпечним засобом, правда вже онкотичної протинабрякової терапії, є 20 % розчин альбуміну. Однак при прогресуванні набряку легень і його переході в альвеолярну фазу можливе застосування й осмотичних діуретиків, але вже за життєвими показаннями. На думку ряду авторів [10, 14], перевагу при набряку легень можна віддати сечовині, вводити її треба у вигляді 30 % розчину в дозі 1-1,5 г/кг зі швидкістю 30-60 крапель на хвилину. Однак, за наведеними вище даними, така перевага досить сумнівна.

Не останню роль на стадії інтерстиціального набряку легень для корекції гіпоксичних розладів відіграє киснева терапія – від інгаляційної до екстракорпоральної. Інгаляційна оксигенотерапія є, по суті, збільшенням парціального тиску O_2 у вдихуваній хворим газовій суміші (повітряно-кисневій). Застосування чистого кисню можливе, але тільки на короткий період часу, адже, будучи сильним окислювачем, він сам може викликати додаткове ушкодження АКМ. Найбільш оптимальними і безпечними вважають повітряно-кисневі суміші зі вмістом O_2 не більше 60 % (звичайно 40-50 %) зі швидкістю введення через носові катетери 4-6 л/хв [10].

При загрозі розвитку альвеолярного набряку легень і швидко прогресуючій дихальній недостатності, що супроводжується вираженою гіпоксією, хворого необхідно перевести на штучну вентиляцію легень (ШВЛ), особливістю якої є використання її спеціальних режимів – з постійним позитивним тиском у процесі ШВЛ або підвищеним тиском при видиху. Використовують також високочастотні режими ШВЛ і осциляторну модуляцію дихання [14].

Такі режими, з одного боку, перешкоджають альвеолярній фазі набряку легень і зменшують інтерстиціальний набряк, а з іншого – сприяють підвищенню зниженої оксигенації крові за рахунок посилення дифузії газів через АКМ. Переведення хворого на ШВЛ повинно бути мотивоване і зумовлене зниженням сатурації артеріальної крові киснем. Основна мета оксигенотерапії – підтримка рівня сатурації артеріальної крові киснем не нижче 90 % [14].

При вираженому uszkodженні функції АКМ будь-які варіанти ШВЛ, навіть з високим вмістом кисню у вдихуваній суміші, не можуть привести до адекватного насичення крові киснем й ефективного виведення вуглекислого газу. У такій ситуації залишається єдиний шлях, здатний забезпечити оксигенацію крові – це екстракорпоральна мембранна оксигенація (ЕКМО). Фактично це апарат "штучних легень". Розробка і практичне застосування таких апаратів були розпочаті ще в 70-х роках минулого століття [10, 14]. Зараз вони стали ефективнішими і більш доступними для практичного використання. Однак і сьогодні їх застосування ще досить дороге й обмежене. Крім цього, і їх ефективність сьогодні ще залишається недостатньою. Однак слід особливо зазначити те, що саме розробка ефективних апаратів для ЕКМО сьогодні є фактично єдиним реальним і перспективним засобом для хворих з uszkodженням АКМ легень. Альвеолярно-капілярний сектор легень має дуже високий регенераторний потенціал [13, 15], тому ефективна тимчасова "заміна" його основних функцій ЕКМО, за відсутності подальшого uszkodження, уможливорює досить швидке відновлення uszkodжених тканин цього життєво важливого органа.

Особливе значення ЕКМО має при альвеолярному, важко керованому геморагічному набряку легень, тому що навіть масивна й інтенсивна терапія нерідко виявляється в цій ситуації неефективною і вимагає окремого розгляду.

Нерідко тяжкі форми грипу мають ускладнення у вигляді геморагічного набряку мозку і його

оболонки [3, 4, 14], що раніше помилково трактувалося як грипозний менінгоенцефаліт. Також нерідко набряк мозку й оболонки при грипі може бути наслідком не тільки ураження власне мікросудин, а обумовлений вираженою гіпоксією внаслідок ураження легень. Клінічна картина набряку мозку і його оболонки при грипі досить інформативна, що дозволяє рано розпізнати таке ускладнення й почати проведення протинабрякової терапії. З огляду на особливості патогенезу такого набряку, причиною якого є uszkodження мікросудин, і його геморагічну природу, необхідно знову звернутися до глюкокортикоїдної терапії і в першу чергу до дексаметазону. В іншому протинабрякова терапія не має кардинальних відмінностей від тактики, засобів і методів, що використовуються в патогенетичній терапії набряку мозку і його оболонки при менінгоенцефалітах. Також необхідно зазначити, що первинне ураження ЦНС при грипі нерідко має несприятливий наслідок. Однією з основних причин такої ситуації є низька ефективність антивірусної терапії, обумовлена об'єктивними причинами, описаними вище.

Також варто вказати, що у випадку комбінованого первинного ураження легень і ЦНС у хворого на грип, з огляду на їх патогенетичні особливості, незважаючи на проведення інтенсивної терапії прогноз для життя завжди залишається сумнівним.

Підбиваючи підсумок, можна сказати, що сьогодні в боротьбі з тяжкими формами грипу, ускладненими геморагічним набряком легень і/або мозку, сучасна медицина, незважаючи на всі її досягнення, в силу об'єктивних причин залишається ще досить немічною. Але, незважаючи на це, є реальні й обґрунтовані перспективи для подальшої розробки методів і засобів патогенетичної терапії таких ускладнень. Є також більш оптимальний і доцільний напрямок – розробка ефективних засобів і способів власне профілактики грипу, незважаючи на об'єктивні труднощі, з огляду на високий рівень варіабельності його збудників. Одним із шляхів вирішення проблеми профілактики є пошук способів і засобів активації ендогенних систем антивірусного захисту макроорганізму, у тому числі й специфічних. У зв'язку з активним розвитком генних біотехнологій і практично повною розшифрованою геному людини, а також наявністю в ньому досить великої кількості невикористовуваних генів [1, 2], стала фактично реальною можливість створення на їх основі експериментальної бази для вивчення, а, можливо, й створення систем ендогенного антивірусного захисту людини.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Література

1. Белоцкий С.М., Спивак Н.Я. Интерфероны: биологические и клинические эффекты. – К.: Фитосоциоцентр, 2006. – 288 с.
2. Белоцкий С.М., Спивак Н.Я. Иммунотропные препараты. – К.: Фитосоциоцентр, 2008. – 215 с.
3. Грипп / Фролов А.Ф., Шабловская Е.А., Шевченко Л.Ф. и др. – К.: Здоров'я, 1985. – 128 с.
4. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб.: Изд-во Фолиант, 2000. – 936 с.
5. Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсеева Г.В. Имунопрофілактика грипу та її перспективи в сучасних умовах // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 67-71.
6. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – 384 с.
7. WHO Global influenza Surveillance Network. – 2009 // <http://www.who.int/csr/disease/influenza/surveillance/en/>
8. Букринская А.Г., Жданов В.М. Молекулярные основы патогенности вирусов. – М.: Мед., 1991. – 256 с.
9. Предотвращение тяжёлых случаев гриппа H1N1 – основа новых рекомендаций ВОЗ // <http://www.roche.ru/content/ru/publication-newwho.html> 24.11.2009
10. Бунин К.В., Соринсон С.Н. Неотложная терапия при инфекционных болезнях. – М.: Мед., 1983. – 224 с.
11. Тамифлю. – 2009 // <http://medi.ru/doc/22301.htm>
12. Antiviral drugs and pandemic (H1N1). – 2009 // http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html
13. Гистология, цитология и эмбриология / Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрина, Е.Ф. Котовский и др. / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – 5-е изд. перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 744 с.
14. Сепсис и полиорганная недостаточность / Саенко В.Ф., Десятирик В.И., Перцева Т.А., Шаповалюк В.В. – Кривой Рог: Минерал, 2005. – 466 с.
15. Хэм А., Кормак Д. Гистология: В 5 т., Т. 4. – М.: Мир, 1983. – 245 с.

GRIPPE A/H1N1 – REALITIES AND “PECULIARITIES“

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The modern data about pathogenesis of the influenza A/H1N1 and its heavy complications as hemorrhagic edema of lungs and brain are given. The proved recommendations on pathogenetical therapy of these complications are submitted. The features pathogenetical and antiviral therapy of the heavy forms of the influenza A/H1N1 are considered. The perspective directions of development pathogenetical therapy of complications of the influenza and its prevention are given.

Key words: influenza; complications of the influenza; treatment.