

М.А. Андрейчин, В.П. Малий

ПАНДЕМІЧНИЙ ГРИП А/Н1N1/КАЛІФОРНІЯ

Наведено загальну характеристику вірусів грипу, мінливість, появу нових пандемічних штамів. Висвітлено епідеміологічні особливості грипу, спричиненого вірусом А/Н1N1, основи патогенезу, патоморфологію з елементами механізму розвитку хвороби. Розкрито клінічні прояви та ускладнення цієї хвороби, діагностику, лікування та профілактику.

Посібник розрахований на інфекціоністів, пульмонологів, анестезіологів-реаніматологів, терапевтів і лікарів інших спеціальностей, які працюють з хворими на грип А/Н1N1/Каліфорнія.

Ключові слова: пандемічний грип А/Н1N1, клініка, діагностика, лікування, профілактика.

Список скорочень

ВДШ – верхні дихальні шляхи
ГНГМ – гострий набряк головного мозку
ГРЗ – гостре респіраторне захворювання
ГЧУТ – гіперчутливість уповільненого типу
ДШ – дихальні шляхи
ІФН – інтерферон
ЛВ – лімфатичні вузли
ОД – органи дихання
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
ЦТЛ – цитотоксичні лімфоцити
НА – гемаглютинін
Іg – імуноглобулін
M1 – матриксний білок вірусу грипу
M2 – внутрішній мембранний білок вірусу грипу
NA – нейрамінідаза
NP – нуклеопротеїн вірусу грипу
NS – неструктурні білки вірусу грипу
PB, PA – компоненти полімеразного комплексу вірусу грипу

Вступ

Сьогодні гостро виникла чергова проблема грипу, спричиненого новим вірусом грипу А/Н1N1/Каліфорнія (так званого «свинячого грипу»), що набула розмахів пандемії. Це типова емерджентна інфекція (англ. – emergence – раптово виникаючий, непередбачуваний випадок), що пояснюється переходом відомого збудника на нового хазяїна.

Науковці ще в 2004 р. припустили пандемію грипу, що, швидше за все, буде викликана мутацією вірусу «пташиного» грипу (H3N2). Цей вірус здатний мутувати в результаті «об'єднання» з вірусом звичайного грипу, і що це може відбутися в організмі свиней, оскільки вони однаково легко заражаються вірусами людського й пташи-

ного грипу. При одночасному зараженні цими двома вірусами відбувається реасортація зі здатністю передаватися від людини до людини з розвитком пандемії. Ніхто, навіть ВООЗ, не береться прогнозувати, чим може закінчитися ця нова пандемія. І це після того, як зовсім нещодавно взяли під контроль пташиний грип. Між іншим, зараз ніхто не може пророчити, як поведе себе вірус H5N1 під тиском нової пандемії. Відносно нещодавно навчили боротися з вірусом людського грипу (переважно за допомогою вакцин). І ось нове лихо – свинячий грип. Вже в багатьох країнах Америки, Західної Європи, а також в Україні зареєстровано епідемічне поширення цієї грізної хвороби.

У середині квітня 2009 р. у США, Мексиці, Канаді лабораторно підтвердили діагноз свинячого грипу. Встановлено, що генна структура патогену найбільше відповідає вірусу свинячого грипу, який виявляється у свиней Північної Америки. Подальші дослідження виявили значно складнішу генну структуру нового вірусу. У його склад входять гени, отримані з чотирьох різних джерел:

- гени вірусу свинячого грипу, що вражає свиней Північної Америки;
- гени вірусу свинячого грипу, що вражає свиней Європи й Азії;
- гени пташиного грипу;
- гени сезонного грипу людей.

Це дало підставу фахівцям назвати його чотириразово реасортантним вірусом.

Передбачається, що 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 наприкінці квітня 2009 р. прийняла рішення про перейменування вірусу свинячого грипу на варіант вірусу А/Н1N1 («вірус-убивця», «смертельний вірус») і ухвалила рішення щодо підвищення діючого рівня загрози пандемії від фази (рівня) 5 до фази (рівня) 6 (усього їх 6). Причому ця фаза припускає збільшення кількості поширеності епідемічних осередків до появи глобальної пандемії. Такий крок є свідченням нестачі часу на реалізацію планових заходів і їхню координацію, боротьбу з пандемією, що насувається, як це відбулося в 1918-1919 рр. з вірусом іспанки.

Новий вірус грипу А/Н1N1, стрімко поширюючись планетою, може обмінятися генетичною інформацією з

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

вірусами сезонного й пташиного грипу. Мутація спроможна значно підвищити його патогенні властивості й зробити мутантний штам ще більш агресивним з виникненням тяжких форм інфекції й збільшенням числа летальних наслідків. Пандемія «іспанки» спочатку, також, у квітні, до речі, була сумірною, не викликала занепокоєння, а потім, починаючи із серпня, вона стала смертоносною й немає ніякої гарантії, що нинішня ситуація не буде аналогічною тій трагічній.

Загальна характеристика вірусів грипу, мінливість, поява нових пандемічних штамів

Віруси грипу – РНК-ові віруси – належать до роду Orthomyxoviridae і розділяються на віруси типів А, В та С (табл. 1).

Вірус грипу має сферичну форму й розмір 80-120 нм. Серцевина представлена одним негативним ланцюгом РНК, що складається з 8 фрагментів, які кодують 11 вірусних білків.

Таблиця 1

Порівняльна характеристика вірусів грипу

Критерій	Тип А	Тип В	Тип С
Тяжкість захворювання	++++	++	+
Природний резервуар	Є	Немає	Немає
Пандемії людини	Спричиняє	Не спричиняє	Не спричиняє
Епідемії людини	Спричиняє	Спричиняє	Не спричиняє (лише спорадичні захворювання)
Антигенні зміни	Шифт, дрейф	Дрейф	Дрейф
Сегментований геном	Так	Так	Так
Чутливість до ремантадину	Чутливі	Не чутливі	Не чутливі
Чутливість до занамівіру	Чутливі	Чутливі	–
Поверхневі глікопротеїни	2 (НА, NA)	2 (НА, NA)	1 (НА)

Віруси грипу А широко поширені в природі й уражають як людей, так і цілий ряд ссавців і птахів. Віруси грипу типів В і С виділені тільки від людини.








Розвиток епідемії у світі аж до сьогодні показує, що протягом останніх років віруси грипу А та В є постійними етіологічними факторами спорадичних захворювань, локальних спалахів і періодично виникаючих епідемій.

Епідемічно значущими в цей час є 2 підтипи вірусу грипу А – H3N2 і H1N1 і вірус грипу типу В (А.А. Соминова і співавт., 1997; О.М. Литвинова і співавт., 2001). Підсумком такої ко-циркуляції є розвиток у той самий епідсезон у різних країнах епідемій грипу різної етіології. Гетерогенність популяції епідемічних вірусів зростає також за рахунок дивергентної мінливості вірусів грипу, що призводить до одночасної циркуляції вірусів,

що відносяться до різних еволюційних галузей (О.М. Литвинова і співавт., 2001). За таких обставин створюються передумови для одночасного інфікування людини різними збудниками, що призводить до формування змішаних популяцій та реасортації як між вірусами ко-циркулюючих підтипів, так і серед штамів у межах одного підтипу (О.І. Кисельов і співавт., 2000).

Класифікація типів вірусів грипу заснована на антигенних відмінностях двох поверхневих глікопротеїнів – гемаглютиніну (НА) та нейрамінідази (NA). Відповідно до цієї класифікації віруси грипу підрозділяють на вказані 3 типи. Розрізняють 16 підтипів НА й 9 підтипів NA.

На мал. 1 представлені підтипи вірусів грипу типу А та їхні проміжні хазяї й природні резервуари (перелітні птахи). До основних хазяїв вірусів грипу А належать ті види тварин, яким властива захворюваність на грип.

Підтипи гемаглютиніну		Підтипи нейрамінідази	
НА1		NA1	
НА2		NA2	
НА3		NA3-NA9*	
НА4-НА15*			

Мал. 1. Класифікація вірусів грипу А й види тварин і птахів – проміжні й кінцеві хазяї в ланцюгу передачі інфекції до людини. Нещодавно відкрито 16-й підтип (H16) гемаглютиніну.

Примітка: * НА7 і NA7-NA8 виявили й у коней.

Це головним чином людина, кінь і деякою мірою свиня. Малюнок свідчить, що в популяції людини дотепер виявлені віруси грипу А тільки трьох підтипів з HA1, HA2 і HA3. При цьому віруси містять тільки два типи нейрамінідази – NA1 і NA2. Доведено стабільну циркуляцію цих вірусів протягом усього минулого сторіччя, починаючи з пандемії 1918 р. (R.G. Webster et al., 1978; K.G. Nicholson et al., 2003).

Віруси грипу А (менше В) здатні до зміни структур HA й NA. Для вірусу грипу А характерні два типи мінливості:

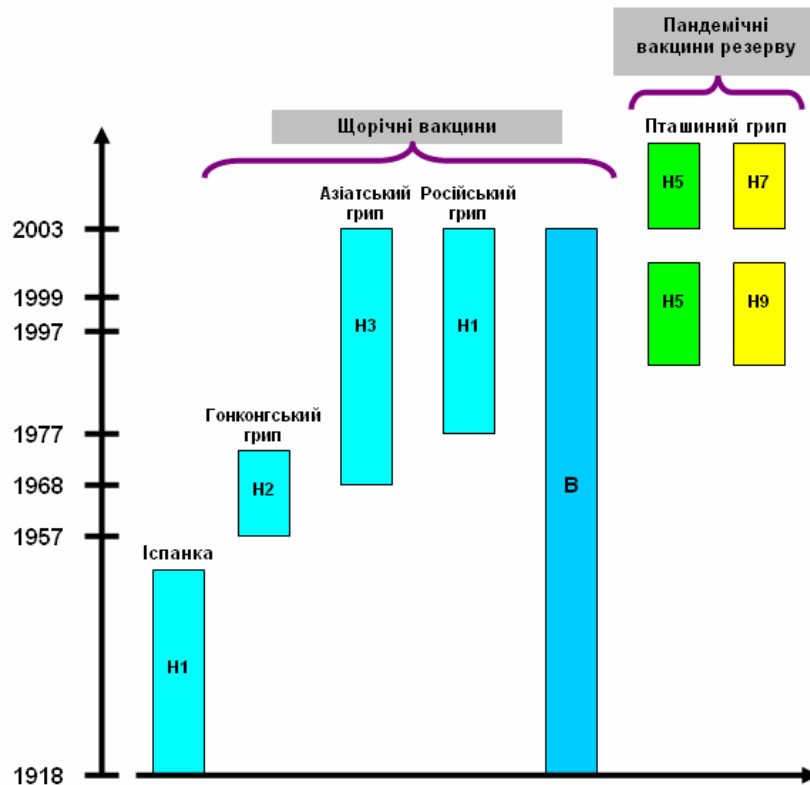
- крапчасті мутації у вірусному геномі з відповідною зміною в HA й NA (антигенний дрейф);
- повна заміна одного або обох поверхневих глікопротеїнів (HA й NA) вірусу шляхом реасортації/рекомбінації (антигенний шифт), у результаті чого з'являється принципово новий варіант вірусу, здатний викликати грипозні пандемії.

Антигенна мінливість вірусу грипу В обмежується тільки дрейфом, тому що він, очевидно, не має природного резервуару серед птахів і тварин. Для вірусу грипу С характерна більша стабільність антигенної структури, з ним пов'язані лише локальні спалахи й спорадичні захворювання.

Становить певний інтерес поява нових штамів вірусу грипу в людській популяції й пов'язані з ними пандемії. На мал. 2 представлені основні антигенні шифти вірусів грипу А, асоційованих з пандеміями XX століття:

- в 1918 р. пандемія була спричинена вірусом типу H1N1;
- в 1957 р. – H2N2 штамом A/Singapore/1/57;
- в 1968 р. – H3N2 штамом A/Hong Kong/1/68;
- в 1977 р. – H1N1 штамом A/USSR/1/77 (багато вчених не розглядали це як пандемію, але з появою цього штаму склалася ситуація з одночасною коциркуляцією 2 штамів вірусу грипу А – H3N2 і H1N1).

В 1986 р. у Китаї вірус A/Тайвань/1/86 спричинив велику епідемію грипу А/H1N1/, що тривала до 1989 р. Варіанти цього вірусу проіснували до 1995 р., викликаючи локальні спалахи й спорадичні випадки захворювання. За результатами молекулярно-біологічних досліджень у геномі вірусу А/H1N1 в ці роки виникли множинні мутації. В 1996 р. з'явилися два антигенних варіанти вірусу грипу А/H1N1: А/Берн і А/Пекін, їхньою особливістю була не тільки антигенна, але й географічна роз'єднаність. Так, в Росії вірус грипу А/Берн взяв активну участь в епідемії грипу 1997-1998 рр. В цей же сезон на сході країни була зареєстрована циркуляція штамів вірусу А/Пекін. Надалі в 2000-2001 рр. вірус грипу А/H1N1 став збудником епідемії грипу в Росії. Сучасні віруси грипу А/H1N1 мають низьку імуногенну активність, свіжі ізоляти вірусу взаємодіють тільки з еритроцитами ссавців (людини 0 групи крові й гвінейських свинюк).



Мал. 2. Поява нових штамів вірусу грипу в популяції людини й пов'язані з ними пандемії

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

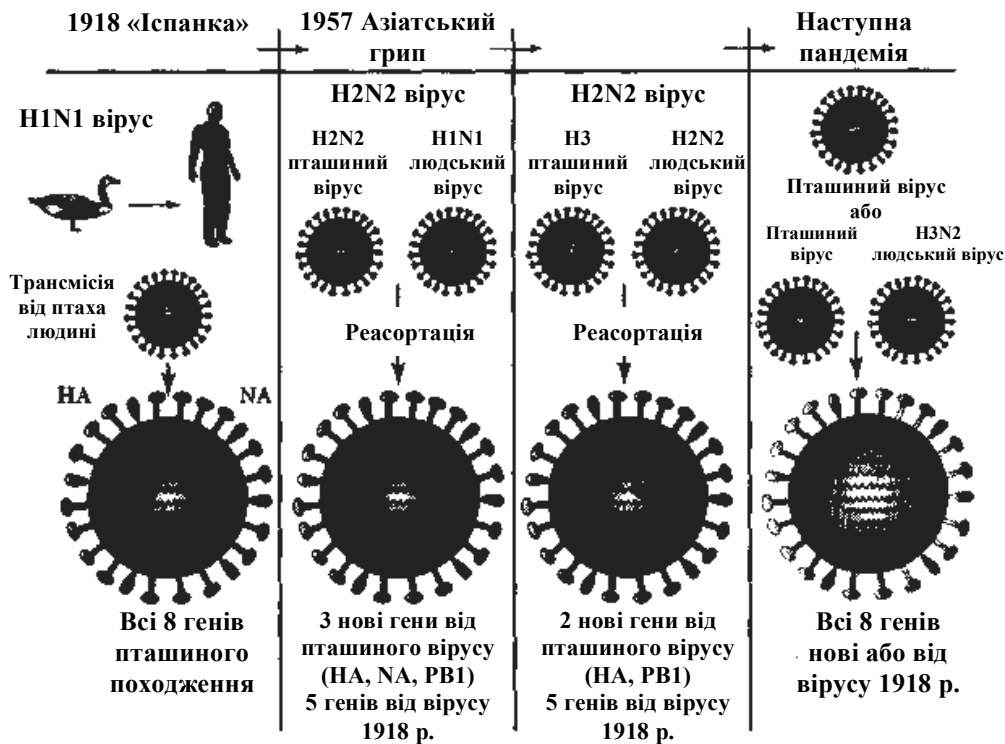
У цей час відзначається широка циркуляція різних штамів H1N1, H3N2, B.

У минулому сторіччі віруси грипу типу А зазнали значних генетичних змін, результатом чого з'явилися глобальні пандемії з високою летальністю серед людей.

- Найбільша пандемія грипу (H1N1) була в 1918-1919 рр. ("іспанка"). Вірус, що з'явився в 1918 р. виконав виражений дрейф, початкові (Hsw1N1) й кінцеві (H1N1) його варіанти вважаються шифтовими. Вірус спричинив спустошливу епідемію, що забрала понад 20 млн життів. Багато хто із захворілих померли в перші дні після інфікування, інші – від пізніших ускладнень. Половина загиблих – здорові молоді люди від 20 до 50 років (M.T. Osterholm, 2005). В експериментальній моделі на лабораторних тваринах із використанням генетично сконструйованого штаму, подібного до пандемічного штаму H1N1 вірусу гри-

пу, 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 (J.K. Tanbenberger et al., 2005), 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 (мал. 3). Це вказує на те, що вірус грипу птахів повинен був безпосередньо інфікувати людину (минаючи проміжного хазяїна) і знайти здатність передаватися від людини до людини (R.B. Belshe, 2005).



Мал. 3. Механізми походження пандемічних вірусів грипу (www.biota.com.au).

- «Азіатський» грип (1957-1958 рр.), обумовлений вірусом A/H2N2, що вперше був зареєстрований у Центральному Китаї, не відрізнявся такою драматичністю для людства, але загальна летальність у світі склала 1-2 млн. Причому найвища смертність спостерігалася серед хворих старше 65 років. Пандемії 1957 і 1968 рр. були викликані новими вірусами, що з'явилися в результаті реасортації. В 1957 р. подвійне інфікування, імовірно, людини або свині пташи-

ним вірусом H2N2 і людським вірусом H1N1 дало початок новому вірусу, що містить гени HA, NA й ген, що кодує один з білків полімерази (PB1) – від «пташиного» вірусу й 5 генетичних сегментів вірусу грипу H1N1 людини 1918 р. Цей вірус циркулював у популяції людини до 1968 р., коли його витіснив новий реасортантний вірус H3N2 (Гонконг).

- «Гонконгський» грип, спричинений вірусом A/H3N2 (1968-1969 рр.), вперше був виділений у Гонконгу. Він

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

з'явився внаслідок заміни H2 і полімеразного гену (PB1) вірусу H2N2 на 2 нових гени вірусу грипу птахів H3 і PB1. Інші 6 генів цього вірусу були людськими (тобто від попереднього вірусу 1957 р.), і сьогодні нащадок цього вірусу, згідно з мал. 3, продовжує циркулювати серед людей. Як видно, 5 генів сьогоденного вірусу H3N2 походять від вірусу, що викликав пандемію 1918 р. (R.V. Belshe, 2005).

Гонконгський грип не відрізнявся настільки високою смертністю, як у попередній пандемії, тому що антигенні зміни відбулися тільки в HA (антигенний шифт), а NA вірусу залишилася незмінною. І хоча наявність антитіл до NA не запобігає розвитку захворювання, однак це може істотно послабити тяжкість захворювання (W.P. Glesne, 1996). Цілком ймовірно також, що низька смертність серед людей похилого віку пов'язана з тим, що штам вірусу грипу з H3 циркулював у світі в цьому сторіччі й тому люди старше 60 років мали протективні антитіла до нього (L. Simonsen et al., 2004).

• Після 20-річної перерви став знову циркулювати новий варіант вірусу грипу А (H1N1), що в 1977-1978 рр. спричинив епідемію, досить помірну, після якої у світі одночасно почали циркулювати 3 варіанти збудника: віруси грипу А підтипів H1N1 і H3N2 і типи В.

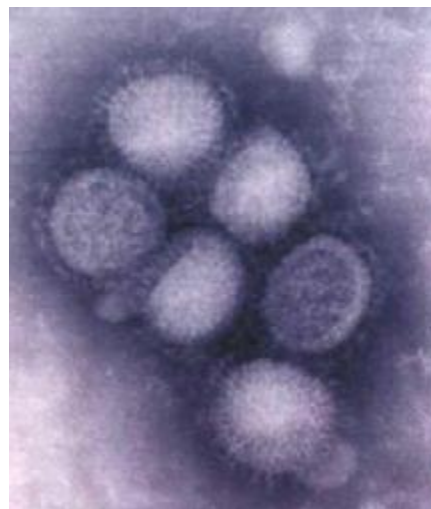
Важливо відзначити, що віруси грипу птахів «беруть участь» у появі нових «людських» вірусів грипу, які характеризуються високою патогенністю й здатністю спричинити пандемії (Е.Г. Деева, 2008). Ці віруси (H1N1, H2N2 і H3N2) мали різний набір внутрішніх генів, походження яких вказує на їхній філогенетичний зв'язок з вірусами птахів і свиней.

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

Для вірусів грипу А характерна висока частота виникнення реасортантів внаслідок змішаного зараження, що обумовлено сегментованістю вірусного геному. Віруси грипу містять 8 геномних сегментів і в неселективних умовах в кожній повноцінній вірусній частці всі вони мають бути надані й розподілені ймовірним засобом (K. Nakajima, A. Sughura, 1977). 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 (Н.Л. Варич і співавт., 2009). Штамоспецифічні засоби геномних сегментів можуть досить сильно вплинути на генний склад реасортантів в неселективних умовах. Іншими словами, особливістю вірусів грипу є те, що у восьми з генних сегментів, особливо в гені HA, відбуваються часті та непередбачувані мутації. Реасортація відіграє важливу роль у виникненні нових варіантів вірусів, зокрема у виникненні пандемічних штамів. Та

іноді протягом пандемії не можна виключити появу вірусу з більшою вірулентністю.

Сучасні дослідження показали, що генна структура нового вірусу А/H1N1 є складною та до її складу, як ми вже відзначали у вступі, входять гени вірусу свинячого грипу, що вражають свиней Північної Америки; гени вірусу свинячого грипу, що уражають свиней Європи й Азії; гени вірусу пташиного грипу; гени вірусу людського грипу. По суті, гени нового вірусу отримані із чотирьох різних джерел. Мікрофотографія вірусу грипу А/H1N1 представлена на мал. 4.



Мал. 4. Мікрофотографія вірусу грипу А/H1N1.

ВООЗ оприлюднила Посібник для лабораторій грипу й представила нові дані про послідовності вірусних генів і їхньої довжини реасортантного нового вірусу грипу А/H1N1 (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 цієї інфекцією за відсутності до них імунітету.

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 сторіч), про що свідчить носійство всіх 16 підтипів HA цього вірусу. Через фекалії

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

птахів, які у воді можуть зберігатися більше 400 днів (Грип птахів..., 2005), 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 (K.G. Nicholson et al., 2003). 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, з відомих причин, свинина не популярна, і ці тварини практично відсутні у тваринництві. Це приводить до того, що (на відміну від Китаю, наприклад) даний 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 випливає з даних аналізу їхнього походження (Грип птахів..., 2005).

Таким чином, постійне джерело генів для пандемічних вірусів грипу існує у фенотипно незміненому стані у вигляді природного резервуару цих вірусів у водоплавних і перелітних птахів (R.G. Welster, 1998). Тому варто мати на увазі, що попередники вірусів, які викликали пандемію «іспанки» в 1918 р, як і віруси, що були джерелом сегментів геному пандемічних штамів Азія/57 і Гонконг/68, дотепер циркулюють серед популяції диких птахів з незначними мутаційними змінами (Грип птахів..., 2005).

Епідеміологія грипу, спричиненого вірусом А/Н1N1

Відразу слід зазначити, що висновки відносно грипу А/Н1N1/Каліфорнія мають попередній характер і ґрунтуються на нечисленних даних. Інфекція більше заразна, ніж сезонний грип. Коефіцієнт інфікування сезонним грипом серед осіб, які мали контакти з хворими людьми (secondary attack rate), варіює від 5 до 15 %. Аналогічний коефіцієнт стосовно Н1N1 оцінюється в цей час у межах від 22 до 33 %. Вчені стурбовані відносно змін, які можуть відбуватися в міру поширення вірусу в південну півкулю й зіткнення з 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/Каліфорнія, який передаєть-

ся від людини до людини, може бути віднесений до знову виниклих. Про це свідчить, зокрема, той факт, що раніше він не виявлявся в Північній Америці.

Швидка генетична зміна вірусу грипу А/Н1N1 і поширення його переважно за допомогою краплинного механізму диктує необхідність дотримання санітарно-протіепідемічного режиму, передбаченого при епідеміях респіраторних вірусних інфекцій. *Контактно-побутовий шлях* – другий важливий шлях передачі інфекції. У навколишньому середовищі вірус зберігається життєздатним протягом 2-8 год – 72 год.

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 (160 °F), відповідно до загальних рекомендацій готування свинини та інших видів м'яса.

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

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 на сезонний грип й інші фактори макроорганізму.

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

Хворий становить небезпеку для навколишніх осіб в останній день інкубаційного періоду й протягом 7 днів з моменту появи перших клінічних симптомів. Пацієнти, в яких захворювання триває більше 7 днів з моменту появи перших симптомів, повинні розцінюватися як потенційно контагіозні до моменту зникнення ознак захворювання. Діти, особливо молодшої вікової групи, можуть бути потенційно контагіозними протягом тривалішого часу. Тривалість періоду контагіозності може змінюватися залежно від особливостей штаму вірусу грипу А/Н1N1.

Грип А/Н1N1 є високо контагіозним респіраторним інфекційним захворюванням свиней. Для нього характерні, як правило, високий рівень захворюваності цих тварин і низькі показники смертності (порядку 1-4 %). Серед свиней вірус поширюється за допомогою краплинного механізму, при прямому й непрямому контакті з свинями-носіями, у яких клініка хвороби відсутня. Серед цих тварин спалахи хвороби 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 вва-

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

жається ендемічною. З метою профілактики грипу серед свиней у багатьох країнах регулярно проводиться вакцинація цих тварин. Найчастіше віруси свинячого грипу належать до підтипу H1N1, але в той же час серед свиней циркулюють й інші підтипи вірусу (H1N2, H3N1, H3N2). Поряд з вірусами свинячого грипу, як відзначалося, зазначені тварини можуть бути також інфіковані вірусами пташиного й сезонного грипу людини. Є вагомий припущення, що свинячий вірус 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.

За попередніми даними, захворювання на грип свиней у Мексиці й ряді інших країн викликано гібридом вірусу типу A/H1N1, комбінація антигенів якого раніше не виявлялась у вірусів грипу, що викликають захворювання людей або свиней.

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 сьогорнішніх високочисельних і тісно взаємозалежних співтовариств. Більше того, той самий вірус може спричинити легку хворобу в одній країні й призводити до набагато вищої захворюваності й смертності в іншій країні, що спостерігається зараз у Мексиці. Це може бути обумовлено також іншими причинами в цьому регіоні: сильною загазованістю атмосфери, підвищеною сухістю повітря (більше 6 міс. не було дощів). Тому вірус легше уражає суху слизову оболонку. Крім того, 20-мільйонний мегаполіс і найчастіше нехтування правилами особистої гігієни також сприяло поширенню вірусу.

Подальший вплив на загальну тяжкість пандемії робить те, що, як правило, пандемія охоплює земну кулю, щонайменше, двома, а іноді й трьома хвилями. З багатьох причин ступінь тяжкості наступних хвиль може значною мірою варіювати в деяких або навіть багатьох країнах.

Згодом, у міру наступних хвиль поширення пандемії в національних і міжнародних масштабах, властива вірусу вірулентність може змінюватися.

За винятком спалаху хвороби в Мексиці, що дотепер повністю не зрозумілий, вірус H1N1 має тенденцію викликати легку хворобу в здорових в інших відношен-

нях людей. За межами Мексики майже всі випадки захворювання й всі випадки смерті виявлені у людей, які страждали на які-небудь хронічні хвороби.

У двох найбільших і найкраще документально зареєстрованих спалахах 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 різкою особливістю цих ранніх спалахів хвороби.

Основи патогенезу грипу

Після інфікування віруси грипу, у тому числі вірус A/H1N1, вибірково уражають *епітелій респіраторного каналу*, здійснюючи реплікацію в клітинах циліндричного епітелію. У процесі репродукції вірусу відбуваються дегенеративні зміни останніх. Масовий вихід зрілих віріонів супроводжується масовою загибеллю клітин, що клінічно проявляється *запальними явищами ВДШ*. Запальний процес найбільш виражений у трахеї й бронхах. Патогенетично це позначається на функції зовнішнього дихання, оксигенації крові й постачанні кисню органам і тканинам. У клітинах трахеобронхіального епітелію відбувається перший цикл реплікації вірусу, що триває близько 4-6 год (М.С. Zambon, 1999).

Надалі, у зв'язку з некрозом епітелію й руйнуванням природного захисного бар'єру, вірус із місць первинної локалізації досить швидко попадає в кровообіг та внутрішні органи з розвитком *стадії вірусемії й генералізації інфекції* (В.А. Ісаков і співавт., 1991). Антигени вірусу можна виявити не тільки в крові, але й у мигдаликах, лімфатичних вузлах, легеневої тканині, у речовині головного мозку та ін. Відомо, що віруси грипу А здатні інфікувати макрофаги, однак активна репродукція вірусу в них відсутня. На цій стадії з'являються перші клінічні ознаки, що проявляються інтоксикаційним синдромом. Продукти розпаду епітеліальних клітин діють токсично на серцево-судинну, нервову системи (центральну й вегетативну) та інші системи.

Важливо відзначити, що при грипі в основі ураження різних органів і систем провідну роль відіграють *циркуляторні розлади*. Вірус грипу справляє токсичну дію на судинну систему, що проявляється підвищенням проникності судин, ламкістю судинних стінок, порушенням капілярного кровообігу й розвитком геморагічного синдрому з частими носовими кровотечами і утворенням дрібних тромбів. З порушенням церебральної гемодинаміки й розвитком набряку тканин мозку пов'язане формування *нейротоксичного синдрому*.

Серйозно ушкоджується епітелій дихальних шляхів і судинний бар'єр у легенях. Вазоспастична й імуносуп-

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

ресивна дія вірусу грипу визначає можливість *приєднання вторинної інфекції*, зокрема в дихальній системі. 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 грипу. Стафілококова пневмонія перебігає вкрай тяжко, хворі можуть загинути в дуже ранній термін хвороби (О.І. Кисельов і співавт., 2003).

Але треба відзначити, що ураження органів дихання мікроорганізмами відбувається на тлі пригнічення вірусом грипу адгезивної здатності епітелію трахеї й бронхів. Вірус грипу пригнічує фактори неспецифічного й специфічного антибактерійного захисту (зменшується титр лізоциму, комплементу й пропердину в крові хворих). Тяжкі та ускладнені форми грипу супроводжуються розвитком транзиторної Т-клітинної імуносупресії, зниженням активності натуральних кілерів, фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові, дефіциту ІФН, що підвищує ймовірність розвитку бактерійних ускладнень.

Виникненню бактерійних ускладнень сприяють також порушення дренажної функції бронхів, скупчення рідини в інтерстиціальній тканині й просвіті альвеол, порушення мікроциркуляції та підвищення тиску в малому колі кровообігу.

Певну роль у патогенезі бактерійних ускладнень при грипі відіграють ГЧУТ до бактерійних і вірусних алергенів, а також сенсibilізація до них лейкоцитів.

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

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

Патоморфологія з елементами механізму розвитку хвороби

Ураження, спричинені вірусом грипу, досить різноманітні. Інтенсивність патологічного процесу визначається вірулентністю вірусів і станом специфічного й неспецифічного імунітету. Можна виділити такі *основні патоморфологічні зміни* в інфікованому організмі:

- цитопатична (цитолітична) дія на епітелій трахеї й бронхів з наступною дистрофією, некрозом, десквамацією;

- вазопатична (вазопаралітична) дія (повнокров'я, стази, тромбози, геморагії), що призводить до порушення функції мозкової тканини, легенів, нирок, печінки й ін. органів;
- імуносупресивна дія – пригнічення активності макрофагів (пригнічення фагоцитозу), моноцитарних фагоцитів (пригнічення хемотаксису й фагоцитозу), імунної системи (розвиток алергічних реакцій, поява імунних комплексів, пригнічення продукції лімфокінів).

З огляду на основні (нові) ознаки патогенності вірусів грипу типу А в першу чергу становлять інтерес наступні гени й білки вірусів, що кодуються ними (пов'язані з особливостями їхньої будови й функції):

- гемаглютинин (відповідальний за прикріплення й проникнення вірусу, є мішенню для нейтралізуючих антитіл);
- білок М2 (внутрішній мембранний білок: формує іонний канал, регулює рН у процесі «роздягання» вірусу й синтезу НА, є мішенню для ремантадину);
- білок NS1 (неструктурний білок: пригнічує транспорт, сплайсинг, трансляцію клітинної РНК, пригнічує індукцію ІФН і активацію NF-Каррау, пригнічує експресію генів клітин хазяїна, індукує апоптоз);
- білок РВ1-F2 (є класичним віропоринном, індукує апоптоз зараженої клітини).

З огляду на мутаційні зміни перерахованих генів і їх реасортантне міжвидове походження можна з достатньою визначеністю прогнозувати властивості й ступінь патогенності вірусних ізолятів у препандемічний період.

Незважаючи на відсутність репродукції вірусу в макрофагах, спостерігається активна експресія гена РВ1-F2, накопичення цього білка в мітохондріях та індукція апоптозу інфікованих моноцитів і макрофагів, що клінічно проявляється прогресуючою лейкопенією й приєднанням опортуністичних (вторинних) бактерійних інфекцій (W. Chen et al., 2001; A.P. Costa-Pereira et al., 2002). Швидко приєднання вторинної інфекції взагалі характерно для ускладнених форм грипу, тому можна припустити, що ген РВ1-F2 має певну тканинно-специфічну експресію (Е.Г. Деева, 2008).

Вихід вірусу грипу А в периферичну кров при порушенні бар'єрної функції епітелію ВДШ (у зв'язку з виявленням нового білка РВ1-F2) може мати дуже серйозні наслідки, що проявляються в індукції масової загибелі моноцитів і макрофагів, які виконують ключові функції в запуску реакцій неспецифічного імунітету і є основним джерелом прозапальних цитокінів периферичної крові у вогнищах запалення (Е.Г. Деева, 2008). Індукція прозапальних цитокінів надмірна.

У зв'язку з цим варто нагадати, що особливо патогенні віруси грипу пташиного походження характеризу-

ються здатністю до системного ураження внутрішніх органів. Імовірно, що ця ланка патогенезу грипозної інфекції є однією з найважливіших у розвитку тяжких форм захворювання, а білок PB1-F2, будучи класичним віропорином, нагадує бактерійні токсини й здатний викликати системні ураження органів і лейкопенію, що сильно знижують стійкість до бактерійних інфекцій (Е.Г. Деева, 2008). На нашу думку, аналогічна ситуація відбувається й при інфікуванні вірусом «свинячого» грипу (A/H1N1).

В реакцію організму на грипозну інфекцію залучаються місцевий (мукозальний) та системний *гуморальний імунітет*. Гуморальний компонент відіграє важливу роль в імунній відповіді організму на цю інфекцію, тоді як клітинно-опосередкована імунна відповідь особливо ефективна в «очищенні» вірусінфікованих клітин від вірусу.

Антитіла, що секретуються у верхніх відділах респіраторного каналу, є першою лінією оборони у відповідь на інфікування вірусом. Так, секреторний імуноглобулін А (s-Ig A) деякою мірою Ig M захищають верхній відділ респіраторного каналу й відіграють важливу роль у запобіганні проникненню й поширенню збудника в організмі, а також пригнічують внутрішньоклітинну реплікацію вірусу (K.A. Brokstad et al., 2001). У початковій стадії інфекції носові секретони містять всі три основні класи Ig (Ig G, Ig A і Ig M), специфічні до НА. Локальна Ig A- відповідь зберігається протягом 3-5 міс., і резистентність до грипозної інфекції корелює з рівнем локальних антитіл до НА й NA. Антитіла до останніх визначають стан резистентності організму до інфекції, тоді як антитіла до внутрішніх антигенів вірусу – М (матриксний і внутрішній мембранний білок – відповідно M1 і M2) і NP (нуклеопротеїн) не є протективними.

НА-специфічні антитіла – найбільш важлива частина імунної відповіді: вони спрямовані на нейтралізацію вірусу й запобігання повторному інфікуванню, тоді як NA-специфічні антитіла менш ефективні в плані протективного імунітету, але відіграють важливу роль у блокуванні процесу вивільнення вірусу з інфікованих клітин.

Приблизно у 80 % перехворілих на грип, згідно з численними дослідженнями, виявляються сироваткові антитіла всіх трьох класів Ig до цього вірусу. Ці антитіла відіграють роль і в захисті від повторної інфекції (нижній відділ респіраторного каналу), і в елімінації вірусу з організму.

Під час первинної інфекції специфічні Ig визначаються через 10-14 днів після початку захворювання. Рівень специфічного Ig A і Ig M досягає піка через 2 тижні і потім починає знижуватися, тоді як рівень Ig G досягає піку пізніше – за 4-6 тижнів.

Клітинно-опосередкована імунна відповідь відіграє важливу роль у процесах реконвалесценції й запобі-

ганні розвитку ускладнень грипу, а також в обмеженні поширення вірусу в організмі. Вірусоспецифічні лімфоцити визначаються в крові й секретах нижнього відділу респіраторного каналу інфікованих. Цитоліз клітин, уражених вірусом грипу, відбувається за допомогою цитотоксичних лімфоцитів, вірусоспецифічних антитіл й комплекменту.

Первинна цитотоксична відповідь розвивається протягом 6-14 діб після інфікування й значно знижується на 21-й день в інфікованих або вакцинованих.

Рівень ЦТЛ – пам'яті (вторинна відповідь) досягає піку на 21-й день і повертається до початкового рівня через 6 міс. Цитотоксична клітинна відповідь не є типоспецифічною і спрямована на всі типи вірусу грипу.

Грипозна інфекція індукує потужну Т-хелперну відповідь, що відіграє важливу роль у стимуляції продукції антитіл проти вірусу грипу.

Важливо зупинитися на функціях ІФН у процесі реалізації противірусного захисту організму, які широко використовуються для лікування багатьох захворювань. ІФН I типу (α і β) є першим рівнем захисту, II типу (γ) – другим рівнем захисту, до якого належать також NK-клітини, стимуляція Т-клітинного імунітету й вироблення антитіл, що припадає на пізніші стадії розвитку інфекції (Ф.І. Єршов, О.І. Кисельов, 2005). При «нормальному» перебігу захворювання цих факторів досить для пригнічення інфекційного процесу й видужання.

При тяжких формах грипу, що супроводжуються пригніченням імунітету, стає очевидним, що «прорив» в одному з рівнів захисту організму у відповідь на вірусну інфекцію може бути компенсований активацією другого рівня захисту.

Разом з тим особливо патогенні віруси, у тому числі віруси «пташиного» походження (імовірно й свинячого), мають здатність пригнічувати вироблення ІФН I типу, що призводить до повного паралічу імунітету й розвитку тяжких форм захворювання нерідко зі смертельним вислідом. І в цьому випадку ІФН- γ відіграє ключову роль в імунній відповіді.

Клініка й ускладнення

Епідемія грипу А розвивається швидко. За короткий час в епідемію втягується населення багатьох регіонів країни/країн. Захворюваність досягає 40 % з однаковим ураженням всіх вікових груп.

Грип – гостре захворювання з коротким інкубаційним періодом, раптовим початком і циклічним перебігом, що характеризується вираженим токсикозом, ураженням верхніх дихальних шляхів і легенів.

Клінічно грип А/Н1N1/Каліфорнія практично не відрізняється від такого при сезонному грипі. Клінічна картина варіює в широких межах – від безсимптомної

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

інфекції, афебрильного захворювання до тяжких форм з ураженням легенів і смертельним закінченням.

Симптоми грипу А/Н1N1, підтвердженого лабораторно у хворих в Мексиці, США та ін. регіонах (мал. 5):

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

Більшість захворювань перебігає легко, тяжкі випадки можуть супроводжуватися ознаками пневмонії, стрімкого прогресування РДСД. Тяжкий перебіг хвороби констатований у вагітних, дітей молодше 5 років, людей старше 65 років і в осіб будь-якого віку, які мають обтяжливі хронічні захворювання (остання група ризику суворо верифікована).

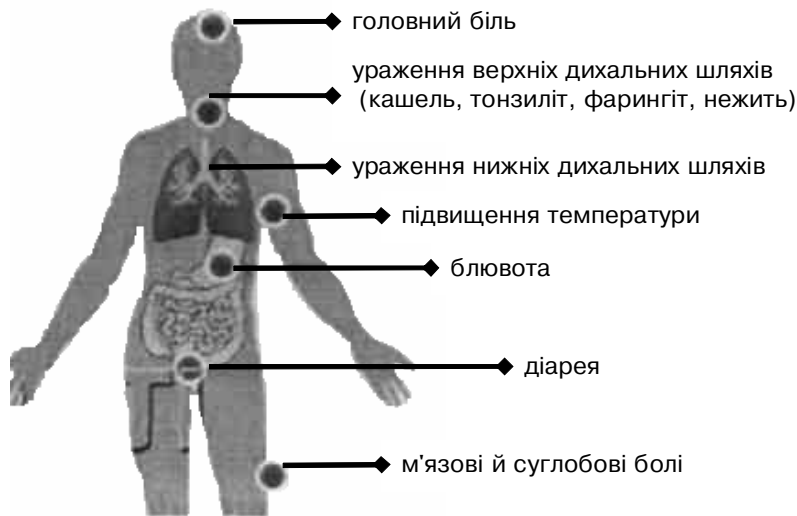
Як показала практика, при своєчасному лікуванні в необтяжених випадках хворі видужують протягом 7-9 днів.

При ускладненні грипу А/Н1N1 пневмонією з'являються такі її ознаки:

- постійний кашель,
- висока температура тіла,
- пітливість,
- розсіяні вологі хрипи,
- виражені симптоми інтоксикації та ін.

З огляду на те, що типова клінічна картина інфекції серед людей схожа із сезонним грипом та іншими гострими респіраторними інфекціями ВДШ, значна частина захворювань виявляється випадково або під час епідагляду за сезонним грипом. Легкі й безсимптомні випадки цієї нової хвороби практично не виявляються, тому її реальні масштаби поширення серед людей невідомі. Випадки тяжкого респіраторного захворювання зі смертельним вислідом зареєстровані в багатьох країнах.

Незважаючи на те, що летальність від грипу А/Н1N1 серед маніфестних форм досить висока, підтверджен-



Мал. 5. Симптоми грипу А/Н1N1.

ня діагнозу лабораторними тестами невисоке, у Мексиці, зокрема, склало 24,7 %

Специфічні фактори загрози виникнення прогресуючого захворювання поки що повністю не вивчені. Лікарі й допоміжний медичний персонал повинні стежити за появою ознак можливого погіршення клінічної картини (наприклад, утруднення дихання, біль у грудях, кашель із мокротинням, сплутаність свідомості) та негайно прийняти адекватне рішення. Необхідно враховувати преморбідний стан (знижений імунітет, хронічні легеневі й серцево-судинні захворювання, діабет).

Видужалі особи перестають бути заразними через 2-3 тижні після появи перших клінічних симптомів.

Ускладнені форми грипу

Блискавична (гіпертоксична) форма грипу – крайній прояв тяжкої форми грипу, що характеризується нейротоксикозом з розвитком набряку мозку, серцево-судинною, дихальною недостатністю (гострий геморагічний набряк легень, бронхіоліт, стеноз гортані й т.п.), прогресуванням ДВЗ-синдрому; характерні швидке погіршення стану хворого, тахіпное, тахікардія, колючі болі

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

за грудиною, "іржаве" мокротиння, посилення задишки, синюшність шкіри із сіруватим відтінком. Відзначається швидкий перебіг захворювання.

Найчастішим синдромом при тяжких і ускладнених формах грипу є гостра дихальна недостатність (ГДН). Вона може бути зумовлена:

- зменшенням дихальної поверхні легень;
- обструкцією бронхіального дерева мокротинням;
- порушенням дифузійних процесів;
- редукцією функціонуючих ділянок (ателектаз, колапс);
- неповноцінною функцією дихальних м'язів;
- порушенням у системі сурфактанту;
- порушенням функції дихального центру або блоком аферентних ланок регуляції дихальних м'язів;
- невідповідністю між вентиляцією й перфузією.

Основними клінічними ознаками ГДН є задишка, акроціаноз, пітливість, тахікардія, порушення ритму дихання й нервово-психічного статусу, що залежить від ступеня гіпоксемії та гіперкапнії, метаболічного або змішаного ацидозу.

Клінічна картина ГДН розподіляється на III ступені.

I ступінь характеризується скаргами на відчуття нестачі повітря, занепокоєнням, ейфорією. Шкіра волога, бліда, з легким акроціанозом. Мають місце прогресуюча задишка (25-30 дихальних рухів за хвилину), помірне підвищення АТ. РаО₂ знижено до 70 мм рт. ст., РаСО₂ підвищено до 50 мм рт. ст.

II ступінь. У хворого виникають: марення, збудження, галюцинації, профузне потовиділення, ціаноз (іноді з гіперемією), значна задишка (35-40 дихань за хвилину), тахікардія, артеріальна гіпертензія. РаО₂ знижено до 60 мм рт. ст., РаСО₂ підвищено до 60 мм рт. ст.

III ступінь. Наступає кома із клонічними та тонічними судомами, зіниці широкі, значний ціаноз, дихання – поверхневе, часте (більше 40 за хвилину), і тільки перед зупинкою серця дихання стає рідким. АТ різко знижений. РаО₂ менше 50 мм рт. ст., РаСО₂ вище 70 мм рт. ст.

Другим, не менш частим синдромом при тяжких і ускладнених формах грипу, є *гостра циркуляторна недостатність*, що зокрема розвивається у хворих з *інфекційно-токсичним шоком (ІТШ)*. Провідне значення в розвитку цього ускладнення належить вірусно-бактерійним токсинам, які спричиняють порушення регуляції периферичного кровообігу.

Клініка ІТШ поділяється на 3 стадії.

1 стадія:

- інтоксикація без клінічних ознак шоку. Мають місце пропасниця з наступним підвищенням температури тіла до фебрильних цифр, нудота, блювота, можлива діарея;
- гіпервентиляція – алкалоз (респіраторний), церебральні порушення у вигляді стурбованості або загальмованості;

- АТ нормальний або трохи знижений, іноді може бути дещо підвищеним.

2 стадія:

- стадія "теплої гіпертензії", що характеризується низьким периферичним опором і високим серцевим викидом;
- симптоми: тахікардія, тахіпное, гіпотонія, блідість кінцівок з акроціанозом, олігурія й церебральні розлади. Летальність досягає 40 %.

3 стадія:

- "холодна гіпотензія" – шок з високим периферичним опором і низьким вмістом серцевого викиду;
- сопорозний стан, що переходить у кому. Шкіра бліда, холодна; можуть бути петехіальні висипання. Тахікардія, тахіпное, олігоанурія. Порушення терморегуляції – гіпотермія. Глибокий метаболічний ацидоз. Летальність досягає 60 %.

Залежно від фази й глибини шоку хвилинний об'єм циркулюючої крові може бути нормальним, підвищеним або зниженим.

На ранніх стадіях шоку зниження артеріального тиску крові призводить до компенсаторного підвищення тону симпатико-адреналової системи зі збільшенням у крові вмісту адреналіну й норадреналіну, які викликають спазм судин паренхіматозних органів (печінка, нирки), кишка, скелетних м'язів. Результатом є стабілізація артеріального тиску, поліпшення кровопостачання головного мозку й серця.

На пізніх стадіях шоку при недостатності компенсаторних механізмів спазм судин може призвести до тривалої ішемії й розвитку незворотних змін у тканинах і системі гомеостазу.

У термінальній фазі хвороби може виникати таке ускладнення, як набряк головного мозку, що є наслідком гіпоксії мозкової тканини, гіперкапнії, метаболічного ацидозу, гіпертермії. Першими клінічними проявами є сильний дифузний головний біль, запаморочення, нудота, блювота, наявність менінгеальних знаків, застійні явища в очному дні, втрата свідомості, судоми, підвищення артеріального тиску, брадикардія. Брадикардія є найбільш раннім, а олігопное, навпаки, – одним із самих пізніх симптомів набряку головного мозку. При наданні допомоги для зниження внутрішньочерепного тиску показане проведення люмбальної пункції, причому робити це потрібно дуже обережно, через небезпеку вклинення мозочка або довгастого мозку у великий потиличний отвір.

Токсичний геморагічний набряк легень може з'явитися вже в перші дні хвороби і бути причиною смерті при тяжкій і блискавичній формах грипу. На тлі вираженої інтоксикації з'являється задишка, зростає ціаноз; порушення дихання супроводжується збудженням. У мок-

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

ротинні присутні домішки крові, хоча ці домішки не ведуть до розвитку геморагічного набряку легенів. При аускультатії легень вислуховується значна кількість різнокаліберних вологих хрипів; зростає задишка, тахікардія. У таких випадках дуже швидко настає смерть при явищах тяжкої дихальної недостатності.

До розвитку *несправжнього крупу* може призвести набряк голосових зв'язок, рефлекторний спазм м'язів гортані. Цей стан виникає в дітей і в молодих осіб, характеризується раптовою появою нападу ядухи. Напад виникає звичайно в нічний час, супроводжується відчуттям тривоги, тахікардією. Якщо не надати термінову допомогу, хвороба може закінчитися смертю.

Найрізноманітніші *зміни в міокарді* – від нетяжких міокардитів, які виявляються тільки на ЕКГ, до, хоча й рідко, інфаркту міокарда – можуть викликати судинні порушення. Істотну роль у розвитку таких ускладнень відіграють тяжкий перебіг грипу, вік хворого. У пізніший термін може виникнути інфекційно-алергічний ендокардит.

Ускладнення з боку респіраторної системи. Грип і ГРВІ нерідко ускладнюються бактеріальною інфекцією та формуванням вірусно-бактеріальних асоціацій, що призводить до тяжкого перебігу та змін клінічної картини захворювання. Найчастіші респіраторні ускладнення грипу включають гострий бронхіт, ларинготрахеобронхіт, бронхіоліт, пневмонію, абсцес легенів, емпієму плеври, пневмоторакс, загострення хронічного бронхіту та / або хронічної обструктивної хвороби легенів, бронхіальної астми і муковісцидозу.

Пневмонія розвивається як у пацієнтів з грипом А, так і, навіть, з грипом В. Розрізняють первинну вірусну пневмонію (в результаті безпосереднього вірусного ураження легенів) і вторинну бактерійну пневмонію (вона може поєднуватися з первинною вірусною або бути самостійним пізнім ускладненням грипу). Слід зазначити, що у людей молодого віку в 60 % переважають ранні пневмонії, які виникають в перші дні захворювання, звичайно при вираженому катаральному синдромі та загальній інтоксикації, що значно утруднює своєчасну діагностику цих ускладнень (Е.А. Ушкалова, 2007).

Первинна вірусна пневмонія. Це досить рідкісне ускладнення. Через 2-3 дні після типового початку грипу раптово посилюється кашель, з'являється біль в грудній клітці, задишка. При аускультатії легенів вислуховуються сухі та вологі хрипи, проте ознаки ущільнення (консолідації) легеневої тканини відсутні. У тяжких випадках з'являються виражена задишка, тахіпноє, ціаноз, кровохаркання; "апогеєм" проявів первинної вірусної пневмонії є гострий респіраторний дистрес-синдром, який може привести до летального кінця через 3-5 днів від початку захворювання (К.Г. Nicholson, 1999).

Наявність вірусних пневмоній визнається не всіма. Припускають, що віруси спричиняють порушення в системі місцевого захисту легенів (Т-клітинний дефіцит, порушення фагоцитарної активності, ушкодження в'їчкового апарату), що сприяє виникненню бактерійних пневмоній. Вірусні (або "поствірусні") пневмонії часто не розпізнаються навіть у хворих, у яких спостерігається "затяжний перебіг" ГРВІ, розвиваються ознаки бронхіальної обструкції, виявляються зміни в крові. У таких хворих часто діагностують залишкові явища перенесеної ГРВІ. У клінічній картині при цьому переважають прояви відповідної вірусної інфекції, зокрема грипу. Фізикальна й рентгенологічна симптоматика при вірусних пневмоніях взагалі мізерна.

Клінічно пневмонія проявляється кашлем, причому сухий грипозний кашель часто змінюється на вологий (мокротиння слизисто-гнійне або гнійне). Нерідко хворі скаржаться на біль у грудях, задишку. Об'єктивно надвогнищем запалення визначається зміна перкуторного звуку, на тлі ослабленого дихання вислуховуються крепітація або дрібноміхурцеві хрипи. Частіше вражається права легена.

Вторинна бактерійна пневмонія. Ускладнення при грипі можуть викликатися *бактерійною флорою*. Майже у 3/4 хворих на грип, ускладнений тяжким перебігом пневмонії, має місце бактерійна суперінфекція (К. G. Nicholson, 1999). Частіше вони з'являються після 5-го дня хвороби, іноді й раніше. Найбільш характерними з них є пневмонія різноманітного характеру: вогнищева, сегментарна, зливна.

Тяжкий перебіг такого ускладнення частіше спостерігається при пневмонії, що виникає в перші дні грипозної інфекції, на відміну від пневмонії, що розвивається в пізніший термін.

Зазвичай на тлі поліпшення загального самопочуття через 4-5 днів від початку захворювання (іноді через 1-2 тижні) респіраторна симптоматика знов "повертається": з'являється продуктивний кашель з гнійним мокротинням, посилюється задишка тощо. При фізикальному обстеженні виявляються ознаки ущільнення легеневої тканини, що займає одну частку або більш, фокус вологих хрипів або інспіраторної крепітації. Рентгенологічно візуалізується пневмонічна інфільтрація в межах декількох сегментів, частки, рідше – що поширюється на обидві легені; в окремих випадках виявляються порожнини деструкції легеневої тканини.

Стафілококова суперінфекція – одна з основних причин смерті пацієнтів з грипом – клінічно характеризується стрімким погіршенням самопочуття і ознаками зростаючої гіпоксемії. Так, під час сумнозвісної пандемії грипу 1957-1958 рр. летальність від стафілококової пневмонії склала 28 %, а від пневмонії, спричиненої іншими збудниками, – 12 % (К.Г. Nicholson, 1999). При-

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

чиною смерті при вторинній стафілококовій інфекції нерідко є розвиток септичного шоку.

Особливо тяжка пневмонія, обумовлена стафілококом, часто призводить до формування абсцесів у ослаблених хворих. Етіологічним чинником пневмонії може бути й інша флора (ентеробактерії, стрептококи, пневмококи, гемофільна паличка).

Тяжкі форми пневмоній може ускладнювати *респіраторний дистрес-синдром дорослих (РДСД)*, що має високу летальність – до 60 %. РДСД, як відомо, має три стадії:

1) доклінічна, що характеризується морфологічними ознаками ушкодження капілярів альвеолярних перетинок;

2) гостра, розвивається протягом першого тижня після дії фактора, що ушкоджує; характеризується розвитком інтерстиціального й альвеолярного набряку, запальними змінами з переважанням поліморфноядерних лейкоцитів і фібрину в ексудаті в альвеолах, і в інфільтратах тканин, гіалінових мембран;

3) організації ексудату та проліферації пневмоцитів другого порядку, які призводять до інтерстиціального фіброзу. Процеси організації починаються з 3-го дня захворювання.

У клінічній картині РДСД виділяють 4 періоди:

I період – прихований, або період дії етіологічного фактора (триває близько 24 годин). У цьому періоді немає жодних клінічних і рентгенологічних проявів. Однак часто спостерігається тахіпноє (більше 20 дихань за хвилину).

II період – початкових змін, які виникають на 1-2-у добу від початку дії етіологічного фактора. Основними клінічними симптомами цього періоду є помірно виражена задишка, тахікардія. При аускультатії легенів може вислуховуватись жорстке везикулярне дихання і поодинокі сухі хрипи. На рентгенограмах легенів відзначається посилення судинного малюнка, переважно в периферичних відділах. Ці зміни свідчать про початок інтерстиціального набряку легень. Дослідження газового складу крові не показує відхилень від норми або виявляється помірне зниження PaO₂.

III період – розгорнутий, або період виражених клінічних проявів, що характеризується яскравою симптоматикою гострої дихальної недостатності. З'являється виражена задишка, в акті дихання бере участь допоміжна мускулатура, добре видно роздування крил носа і втягування міжреберних проміжків, спостерігається виражений дифузний ціаноз. При аускультатії серця відзначаються тахікардія й ослаблення серцевих тонів, значно знижується артеріальний тиск.

При перкусії легенів виявляється притуплення перкуторного звуку, більше в задньонижніх відділах, аускультативно – жорстке дихання, можуть вислуховуватися сухі хрипи. Поява вологих хрипів і крепітації вказує

на присутність рідини в альвеолах (альвеолярний набряк легенів різного ступеня).

На рентгенограмах легенів виявляється виражений інтерстиціальний набряк легень, а також двобічні інфільтративні тіні неправильної, хмароподібної форми, які зливаються з коренем легенів і один з одним. Дуже часто в крайових відділах середньої й нижньої ділянок на тлі посиленого судинного малюнка з'являються вогнищеві тіні.

Характерним для цього періоду є значне падіння PaO₂ (менше 50 мм рт.ст., незважаючи на інгаляції кисню).

IV період – термінальний. Характеризується вираженим зростанням дихальної недостатності, розвитком артеріальної гіпоксемії й гіперкапнії, метаболічного ацидозу, формуванням гострого легеневого серця в результаті наростаючої легеневої гіпертензії.

Основними клінічними симптомами цього періоду є:

- виражена задишка й ціаноз;
- профузний пітливість;
- тахікардія, ослаблення серцевих тонів, нерідко різні аритмії;
- різке падіння артеріального тиску аж до колапсу;
- кашель із виділенням пінистого мокротиння рожевого кольору;
- велика кількість вологих хрипів різного калібру в легенях, рясна крепітація (ознаки альвеолярного набряку легенів);
- розвиток ознак наростаючої легеневої гіпертензії й синдрому гострого легеневого серця (розщеплення й акцент II тону на легеневій артерії; ЕКГ-ознаки – високі шпильчасті зубці P у відведеннях II, III, aVL, V1-2; виражене відхилення електричної осі серця вправо; рентгенологічні ознаки підвищення тиску в легеневій артерії, випинання її конуса);
- розвиток поліорганної недостатності (порушення функції нирок, що проявляється олігоанурією, протейнурією, циліндрурією, мікрогематурією, підвищенням вмісту в крові сечовини, креатиніну, порушення функції печінки у вигляді легкої жовтяниці, значного підвищення вмісту в крові аланінової амінотрансферази, фруктозо-1-фосфатальдолази, лактатдегідрогенази; порушення функції головного мозку у вигляді загальмованості, болю голови, запаморочення, можливі клінічні ознаки порушення мозкового кровообігу).

Дослідження газового складу крові виявляє глибоку артеріальну гіпоксемію, гіперкапнію, дослідження кислотно-лужної рівноваги – метаболічний ацидоз.

Інші респіраторні ускладнення грипу:

- гострий середній отит;
- загострення фіброзуючого альвеоліту;

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

- абсцес легені;
- емпієма плеври;
- інвазивний легеневий аспергілез.

Нереспіраторні ускладнення. Вірус грипу рідко виявляється за межами бронхолегеневої системи, і розвиток нереспіраторних ускладнень зазвичай пов'язаний з патоімунними механізмами, а не безпосередньою з цитопатичною дією вірусу.

При грипі можливий розвиток *арахноїдиту*. В основі його розвитку лежить порушення ліквородинаміки як наслідок гіперпродукції цереброспінальної рідини й uszkodження судин з утворенням вогнищового спайкового процесу, що порушує всмоктування спинномозкової рідини венозною сіткою, що, у свою чергу, збільшує порушення циркуляції ліквору. Клінічними проявами цього процесу є регулярні напади болю голови, запаморочення, а також нудота, слабкість. Ці симптоми можуть з'являтися вже через 2-3 тижні після перенесеного грипу.

Грипозний менінгіт. Розвиток оболонкового синдрому спостерігається в період максимальної виразності токсичної форми грипу. Він супроводжується погіршенням загального стану хворих, появою головного болю, нудоти, блювоти, світлобоязні, запаморочення. Визначаються помірно виражені менінгеальні симптоми (ригідність м'язів потилиці, симптом Керніга, скуловий симптом Бехтерева). Характерна наявність невисокого плеоцитарного лімфоцитозу, високого тиску в лікворі. Відзначається відносно швидкий повний регрес всіх симптомів.

Грипозний енцефаліт. На висоті грипу, іноді при другій хвилі температурної реакції, з'являються сильний головний біль, нудота, блювота, похолодання кінцівок, епілептиформні судоми; настають порушення свідомості (запаморочення, сомноленція, іноді – сопор або навіть кома). Швидко приєднуються ознаки подразнення мозкових оболонок, підвищуються сухожиліні і з'являються патологічні рефлекси. Температура тіла кілька днів утримується на рівні 38-40 °С. На цьому тлі в деяких хворих визначаються й більш виражені вогнищеві симптоми: парез, афазія, апраксія й т.п. Зміни в лікворі залежать від тяжкості перебігу захворювання: у легких випадках спостерігається тільки підвищення тиску й зниження вмісту білка, у тяжких – підвищення вмісту білка (до 0,9-1,2 %), лімфоцитарний плеоцитоз до 200 клітин, з домішками еритроцитів.

Тяжкий перебіг грипу, особливо в осіб з обтяженим анамнезом (гіпертонічна хвороба, атеросклероз), може супроводжуватися *крововиливом* у тканини мозку з наступним розвитком паралічів.

У випадку тяжкого перебігу грипу також може виникнути *синдром Гійєна-Барє*. Він характеризується розвитком периферичних паралічів м'язів кінцівок при збереженні поверхневої чутливості. Процес може по-

ширюватися знизу нагору з ураженням м'язів обличчя, глотки, гортані. У спинномозковій рідині при цьому виявляється білково-клітинна дисоціація. Але цей синдром зустрічається дуже рідко. Допускають інфекційно-алергічний ґенез його розвитку.

Ураження нервової системи при грипі можуть бути представлені також *радикулітом*, *невралгією* різної локалізації, *поліневритом*. Зазначені ускладнення розвиваються частіше вже в період реконвалесценції й можуть тривати від декількох днів до декількох тижнів.

Своєрідним і нечастим ускладненням грипу є *синдром Рейє*, що був описаний ще в 1963 р. Він характеризується розвитком гострої енцефалопатії та жирової дегенерації внутрішніх органів. Частіше синдром Рейє пов'язаний із грипом А і трапляється майже винятково в дітей віком до 16 років. Це ускладнення починається після згасання клініки основного захворювання в період початкової реконвалесценції. Першим симптомом є раптова блювота. Прогресуюча енцефалопатія проявляється підвищеною збудженістю, роздратованістю, агресивністю, але при цьому бувають світлі проміжки адекватної поведінки. Розвиватися цей синдром може дуже швидко: іноді вже через декілька годин після появи блювоти дитина впадає в кому. В 30 % хворих на початку хвороби виявляють також незначне збільшення печінки, але жовтяниця при цьому не розвивається. Характерне також підвищення активності трансаміназ і збільшення концентрації аміаку в крові в поєднанні з гіпоглікемією. Важливо відзначити, що синдром Рейє важко диференціювати з гострими енцефалопатіями іншої етіології. Діагноз вважається беззаперечним лише після його підтвердження результатами біопсії печінки. У хворих виявляють порушення амінокислотного й жирового обміну. Причини розвитку синдрому залишаються невідомими. Можлива генетична схильність. Беззаперечним є лише те, що для розвитку хвороби обов'язковою умовою є попередня вірусна інфекція. Летальність дуже висока й становить 20-56 %.

Ускладнення з боку серцево-судинної системи. Зміни на ЕКГ без клінічних проявів знаходять у 81 % госпіталізованих хворих з грипом і у 43 % амбулаторних хворих (Nicholson K. G., 1999). Найчастіше ці зміни не супроводжуються клінічними проявами і продовжуються короткий час (до 24 ч), рідше – місяці і роки. Іноді у пацієнтів з латентним перебігом серцевої патології грипозна інфекція є провокуючим чинником для розвитку важких порушень ритму або рестриктивної кардіоміопатії. Міокардит – характерне ускладнення грипу, що перебігає, як правило, безсимптомно. Грип часто викликає загострення серцево-судинних захворювань, що вже є у пацієнтів, і перш за все серцевої недостатності.

Наявність симптомів *вегетативної дистонії й загальної астенії* – одна з найбільш характерних рис грипозної

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

інфекції. Зазвичай всі ці порушення швидко зникають після нормалізації температури, але в деяких хворих вони зберігаються після згасання всіх клінічних проявів інфекції, іноді до місяця, тобто набувають характеру грипозного ускладнення. Симптоми астенії (загальна слабкість, пітливість, поганий сон, знижений апетит, безсоння, підвищена втомлюваність, зниження уваги) поєднуються з лабільністю пульсу, нестійким артеріальним тиском, частим серцебиттям. Нерідко бувають порушення емоційної сфери (хворі стають плаксивими, дратівливими). У зв'язку з цим у медицині сформувався поняття "синдром поствірусної астенії", що був описаний ще в 60-ті роки Р. Kendell. Багато науковців вважають, що тривала персистенція вірусів, швидше за все, є основною причиною розвитку синдрому поствірусної астенії. Вірусемія супроводжується інфікуванням макрофагів і інших субпопуляцій лімфоцитів, які надовго залишаються носіями збудника, що формує розвиток імунодепресії. Синдром поствірусної астенії частіше виникає протягом місяця після перенесеного вірусного захворювання. Тривалість цього синдрому може становити роки й залежить як від самого персистуючого вірусу, так і стану макроорганізму і його імунної системи, а також від якості лікування вірусної інфекції, що було проведено.

Синдром поствірусної астенії також може супроводжуватися психічними розладами – від легких депресій до значних порушень поведінки. Неврологічна симптоматика містить у собі порушення чутливості, вегетативні розлади й міалгії. Часто хворих турбує гіперестезія у вигляді "шкарпеток" і "рукавичок", незначне субфебрильне підвищення температури тіла.

Найбільшу увагу привертає до себе феномен нейроміалгії. Біль виникає в ізольованій групі м'язів і супроводжується м'язовою слабкістю й швидкою втомлюваністю навіть при невеликому фізичному навантаженні.

Результати клінічних аналізів сечі та крові коливаються в межах норми, а серологічне дослідження нерідко дозволяє діагностувати перенесену раніше вірусну інфекцію. Оцінка імунного статусу вказує на зміни функції лімфоцитів, системи комплементу, а також супресорних клітин. Після грипу зберігається пригнічення активності макрофагів і нейтрофілів, у зв'язку з чим формується синдром дисфункції фагоцитозу. На цьому фоні невмотивована втома, підвищення емоційної лабільності викликають непорозуміння в лікаря, що розцінює їх як агравацію.

Крім ЦНС, можливі також ускладнення з боку інших внутрішніх органів. Так, сенсibiliзація слизової оболонки трахеї та бронхів безпосередньо вірусом грипу й продуктами розпаду клітин, інфікованих вірусом, є основою для розвитку *бронхіальної астми*. Сенсibiliзація нирок цим вірусом, його антигенами, імунними комплексами лежить

в основі розвитку *гломерулонефриту* через 1-2 місяці після перенесеної хвороби. Вірогідність виникнення такого ускладнення повинна визначатися лікарем, який для його запобігання може рекомендувати хворому уникати переохолодження в найближчі місяці.

В основі тривалих залишкових явищ після перенесеного грипу лежить васкуліт.

Перенесений грип, з огляду на зниження імунологічної реактивності (анергія), може призводити до загострення хронічних захворювань, які мав хворий: туберкульозу, ревматизму, тонзиліту, холецистохолангіту, піелонефриту тощо.

Окремо слід зазначити можливість *ускладнення грипу у вагітних*, що в II й III триместрах вагітності може призвести до викиднів, мертвонародження та вроджених вад. Вони можуть розвинути через 9-14 днів після перенесеного грипу. Якщо ж жінка перенесла грип у першій половині вагітності, то в дитини надалі значно збільшується ризик розвитку шизофренії.

Грип у різних вікових групах

Існують деякі особливості клініки грипу залежно від віку хворого.

У *дітей раннього віку* відмічається досить низький рівень утворення ІФН та їх активність, що послаблює противірусний захист (А.Р. Рейзерс, 1993). Фагоцитоз у дитини перших років життя носить незавершений характер, незважаючи на його високу активність. Дозрівання факторів специфічного імунного захисту, Т- і В-лімфоцитів відбувається у дитини аж до самої статевої зрілості. Рівні Іg А, які здійснюють місцевий захист слизових оболонок новонароджених і дітей раннього віку, низький та досягає рівня дорослого лише до 10-12 років, що обумовлює високу сприйнятливості дитини до респіраторних інфекцій (А.В. Малкох і співавт., 2008).

У дітей раннього віку на перший план можуть виступати симптоми нейротоксикозу з багаторазовим блюванням, явищами менінгізму, судомами на тлі високої, субфебрильної або навіть нормальної температури тіла. Сонливість спостерігається у кожній другій хворіючій дитині віком до 4 років. Висока гарячка – ознака, яка відмічається набагато частіше, ніж у дорослих.

Іноді в таких хворих розвивається бронхіоліт, ларингіт, круп. Кашель при крупі грубий, "гавкаючий", дихання гучне, спостерігається напруження допоміжних дихальних м'язів. На відміну від дифтерійного крупу явища стенозу гортані виражені слабо.

Гастроінтестинальні розлади – нудота, блювання, біль у животі, діарея – зустрічаються у 40% дітей (А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская, 2007), причому в деяких випадках симптоми можуть бути такими вираженими, що симулюють апендицит.

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

Міалгії (частіше – болі в ногах і спині) виникають в ранні терміни хвороби. Міозит – нечасте ускладнення (частіше грипу В), що виникає в період реконвалесценції; проявляється болями і слабкістю в ногах, може супроводжуватися міоглобінурією (з порушенням функції нирок або без них), триває 1-5 днів.

У дітей та підлітків можливий розвиток синдрому Рейе (синдром гострої енцефалопатії та жирової інфільтрації внутрішніх органів). В цьому випадку через 5-6 днів після початку вірусної інфекції з'являється часта блювота, що супроводжується раптовою зміною психічного статусу. Прийом саліцилатів під час грипозної інфекції збільшує ризик розвитку синдрому Рейе.

Для осіб похилого й старечого віку грип небезпечний у першу чергу тим, що на його тлі загострюються хронічні серцево-судинні захворювання й захворювання органів дихання, активізуються інші хронічні вогнища. Клінічно в цих хворих відзначається стан гіперактивності. Перебігає грип у пацієнтів цієї групи частіше з невисокою температурою тіла, але з вираженими явищами інтоксикації, ускладненими тяжкими пневмоніями. Підвищується сприйнятливність і до інших хвороб.

Частота госпіталізацій з приводу загострення / декомпенсації супутніх захворювань у осіб старше 65 років в період епідемій грипу складає 200-1000 на 100 000 населення (Glezen W. P., 1982).

При грипі у пацієнтів похилого та старечого віку частіше, ніж у молодих, вражаються нижні ДШ, що клінічно проявляється виділенням харкотиння, свистячими хрипами або болем у грудній клітці.

Грип і вагітність

Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції досить часто зустрічаються в період вагітності. З цією патологією, що вражає дихальні шляхи, стикаються фахівці різного профілю на всіх етапах надання медичної допомоги вагітним. Біда як для хворої, так і для її дитини в тому, що грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції нерідко плутають зі звичайною застудою. Симптоми всім добре відомі – раптове підвищення температури тіла, біль у горлі, головний біль, міалгії, гарачка, анорексія, втома, кашель. Слизова оболонка гіперемована і покрита геморагіями. Інколи виділяється мокротиння. Температура тіла часто підвищується до 39 °С і навіть вище і зазвичай тривається на цьому рівні протягом 3-5 днів.

У вагітних грип становить реальну небезпеку як для самої майбутньої матері, так і для плода.

Для майбутньої матері. Повідомляється (И. Трифанов, 2007), що фізіологічні зміни в організмі, які відбуваються при вагітності, сприяють ризику розвитку тяжких ускладнень при виникненні респіраторного зах-

ворювання, незалежно від його збудника. Під час пологів легеневий резерв зменшується, потреба кисню збільшується на 15-25 %, а функціональний залишковий резерв легенів зменшується. Хвилиний об'єм збільшується на 1,5 л/хв. Після перших 10 тижнів вагітності збільшується частота серцевих скорочень і об'єм крові під час систоли. Роль особливого імунного стану вагітної жінки, як причини збільшення смертності у зв'язку з дихальною недостатністю, ще досконало не вивчена, але є дані, що імунний статус у цієї категорії людей має тенденцію до зниження.

Отже, вагітна жінка більш вразлива до респіраторних патогенів, в тому числі вірусів. Свого часу були публікації про те, що пандемія грипу в 1918 р. призвела до летальних наслідків у госпіталізованих вагітних з приводу цієї інфекції в 51 % випадків, частіше на останніх строках вагітності. У 1957 р. 50 % загиблих від грипу жінок дітородного віку в Америці були вагітні, а 10 % серед всіх летальних наслідків від грипу в цей час також склали вагітні жінки, смертність серед них збільшувалася в кінці вагітності (M. Greenberg et al., 1958; D.W. Freeman, A. Varno, 1959). Після цієї пандемії даних, які підтверджували би смертність серед вагітних, які захворіли на грип, немає. Мабуть, цей факт пояснюється, з однієї сторони, обмеженим характером наступних епідемій, з іншої – підвищенням терапевтичних можливостей.

У вагітної грипозна інфекція може різко знижувати резистентність її організму, порушувати функції ендокринної та імунної системи, що сприяє активізації існуючих латентних хвороб, а також підвищувати ризик захворювання на інші гострі респіраторні вірусні інфекції під час вагітності й після пологів. Після пологів часто виникали захворювання на пієлонефрит, ендометрит, мастит.

При токсичній формі грипу, що нерідко реєструється у вагітних, виникають різка слабкість, зниження слуху, порушення в ЦНС, безсоння, загальмованість, з'являються ригідність потиличних м'язів, судоми, розлад мовлення, міміки. Глухість тонів серця, розширення його вліво, ритм "галопа", зміни на ЕКГ вказують на тяжку дистрофію міокарда. Знижується артеріальний тиск. Розвивається ДВЗ-синдром. Смерть настає внаслідок геморагічного набряку легень або фібриляції шлуночків серця. Ю. Н. Анисимова, Г.В. Трушкина (1994) описують тяжкі ускладнення генералізованої грипозної інфекції у вигляді ДВЗ – синдрому, передчасного відшарування плаценти, інфекційно-токсичного шоку зі смертельним наслідком матері й антенатальною загибеллю плода. При поєднанні грипу і вагітності порушення гемостазу проявляється переважно розповсюдженим тромбозом судин нирок, гіпофіза, міокарда та інших органів. Геморагічний синдром більш характерний для токсичних форм грипу.

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

У плаценті жінок, що перенесли грип, знаходять тромбоз, вогнищеві крововиливи в плаценті, та пуповину, що, порушуючи плацентарний кровообіг, несприятливо впливають на плід і немовля. Одні автори допускають можливість проходження вірусу крізь плаценту, інші причиною переривання вагітності вважають гіперацидоз, грипозну токсемію, що призводить до розвитку капіляритів, васкулітів. Вказують і на прямий вплив грипозної інфекції на гладку мускулатуру судин.

Вплив грипу на перебіг вагітності. Висока температура тіла (39 °С і вище) може бути причиною переривання вагітності або передчасних пологів.

Відомо, що вагітні жінки піддаються підвищеному ризику ускладнень після сезонного грипу H5N1 і попередніх пандемічних інфекцій. Декілька госпіталізацій з летальним результатом були описані у звітах відносно вагітних жінок, заражених новим вірусом A/H1N1. Отже, вагітні жінки з підозрою на новий грип A/H1N1 або з підтвердженим діагнозом вимагають уважнішого спостереження й лікування противірусними препаратами.

Необхідно брати до уваги можливість загострення наявних хронічних захворювань і приєднання бактерійних інфекцій. Вторинні інфекції, рабдоміоліз із нирковою недостатністю, міокардит значно погіршують перебіг хвороби, будучи серйозним ускладненням грипу A/H1N1.

Грип зазвичай не є показанням до переривання вагітності, однак вагітним, які вже мають дітей і які перенесли грип на початку вагітності, дозволяється рекомендувати перервати цю вагітність до 12 тижнів.

При захворюванні жінок у 2-й половині вагітності, коли вони менш стійкі до інфекцій, спостерігається велика частота недоношування, вроджених аномалій розвитку а в подальшому і підвищений відсоток смертності дітей. Передчасні пологи виникають більш як у 15 % породіль, на що вказують фахівці.

У більшості немовлят, інфікованих внутрішньоутробно вірусом грипу, виявляється відхилення в фізичному і розумовому розвитку. У багатьох дітей спостерігається пізні прорізування зубів, заїкуватість, дефекти мовлення, ендокринні порушення, шкірно-алергічні захворювання, гострі респіраторні вірусні захворювання в період новонародженості, пневмонії на фоні вірусної інфекції. Відносно висока захворюваність і смертність дітей в перші 3 роки життя пов'язано з порушеннями в системі імуногенезу.

В публікаціях часто розглядають грип в період вагітності як одну з причин шизофренії. Показано, що захворювання на грип за 2-4 міс. до вагітності є фактором ризику для виникнення шизофренії у зрілому віці в дітей, що народилися від захворілих матерів (A. Vembek, 2005). Разом з тим інші дослідники не знаходять такої залежності між захворюванням на грип у жінок до вагітності і шизофренією у дітей.

Діагностика

На підставі різкого підвищення температури тіла, кашлю та ін. симптомів можна запідозрити інфікування новим вірусом грипу A/H1N1/Каліфорнія у міру поширення захворювання.

Можливий випадок ГРЗ визначається як грип A/H1N1, якщо хворий:

- перебував у тісному контакті із хворим з підтвердженим діагнозом грипу A/H1N1;
- в межах 7 днів до власного захворювання перебував у тісному контакті з хворим на гостре респіраторне захворювання нез'ясованої етіології, яке закінчилось летально через 7 днів після появи;
- перебував у тісному контакті з тваринами;
- подорожував у місцях з підтвердженим діагнозом грипу A/H1N1 в останні 7 днів до початку захворювання.

Досі не існує точного швидкого діагностичного тесту на виявлення інфікування новим вірусом грипу A/H1N1 на місці. 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. Слід пам'ятати, що у них не врахована специфічність нового вірусу грипу, необхідна для його виявлення.

Матеріал для лабораторних досліджень забирають із глибоких носових ходів (мазок з носа), носоглотки (мазок з носоглотки), горла або, при можливості, з рідини, вилученої із 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:

- експрес-методи;
- ПЛР у реальному часі (забезпечить найшвидше й точне підтвердження інфікування новим вірусом);
- виділення чистої культури вірусу;
- чотириразове збільшення титрів нейтралізуючих антитіл, специфічних до вірусу грипу A/H1N1.

Експрес-аналізи (метод імунофлюоресценції та інші) на антиген вірусів грипу типу А, можливо, його виявлять, але через низьку чутливість, не рідко дають хибні негативні результати. Праймери, що використовуються сьогодні у ПЛР-діагностиці для субтитрування вірусу грипу типу А, очевидно, не будуть виявляти віруси тварин. Єдиним надійним способом підтвердження грипу

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

свиной 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 нового штаму.

При проведенні диференційної діагностики грипу А/Н1N1 з іншими ГРЗ необхідно враховувати спілкування з хворими, які проживають у місцях, ендемічних по свинячому грипу, або ж з тими, що недавно відвідували ці регіони протягом 7 днів до появи перших симптомів.

Лікування

Госпіталізація або противірусна 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-кратним загальним повітряобміном протягом однієї години. Повітря із приміщення може відкачуватися на вулицю або рециркулюватися через спеціальні фільтри (HEPA – high efficiency particulate air). Відсмоктування ексудату, а також проведення бронхоскопії або інтубації хворого необхідно здійснювати в процедурній кімнаті з негативним тиском повітря.

Хворі, інфіковані новим вірусом А/Н1N1 з маніфестацією клініки, потребують противірусної терапії. На сьогодні вірус чутливий до інгібіторів нейрамінідази (озельтамівіру й занамівіру), але стійкий до адамантанів (амантадину й ремантадину). Мішенню фармакологічної дії озельтамівіру й занамівіру є вірусна нейрамінідаза – фермент, вбудований в оболонку вірусу. Завдяки їй, з одного боку, відбувається вихід вірусів грипу з інфікованих епітеліоцитів, а з іншого боку – прискорюється їхнє проникнення через слизовий бар'єр до нових епітеліоцитів респіраторного тракту. Цей процес і блокується інгібіторами нейрамінідази. Дози й схеми, рекомендовані для лікування грипу А/Н1N1, такі ж, як і при сезонному грипі.

Оскільки вірус Н1N1/Каліфорнія є новим, відомостей про клінічну ефективність препаратів поки мала. На підставі вивченої дії інгібіторів його нейрамінідази в лабораторних умовах і в клініці при лікуванні хворих сезонним і пташиним грипом Н5N1 можна стверджувати, що застосування цих препаратів на ранніх стадіях хвороби, спричинене новим вірусом грипу Н1N1, повинне:

- зменшити тяжкість й тривалість захворювання;
- сприяти запобіганню розвитку тяжкої форми захворювання й летального наслідку.

Етіотропна терапія.

Озельтамівіру (таміфлю) використовується усередину під час їжі (переноситься краще) або незалежно від

прийому їжі. Лікування необхідно призначати не пізніше 2 днів від моменту захворювання. Дорослим і підліткам віком ≥ 12 років препарат призначають по 75 мг (капсули або суспензія) 2 рази на добу протягом 5 днів. Дітям ≥ 1 року таміфлю призначають у суспензії для прийому усередину (протягом 5 днів) з розрахунку на масу тіла:

- ≤ 15 кг – по 30 мг 2 рази/добу,
- $>15-23$ кг – по 45 мг 2 рази/добу,
- $>23-40$ кг – по 60 мг 2 рази/добу,
- > 40 кг – по 75 мг 2 рази/добу.

Занамівіру призначений для лікування дорослих і дітей (від 5 років). Рекомендована доза при лікуванні дорослих і дітей від 5 років становить 2 інгаляції (2x5 мг) два рази на день протягом 5 днів. Занамівіру можна використовувати в комбінації з озельтамівіром.

Раціональна противірусна терапія, як відзначалося вище, починається якомога раніше. Однак вона також може застосовуватися на будь-якій стадії хвороби, тому що вірусна реплікація зберігається. У деяких хворих вірус може реплікуватися тривалий час через відсутність захисного імунітету. Тому хворим з високим ризиком розвитку ускладнень і/або тяжким перебігом грипу лікування антивірусними препаратами варто проводити незалежно від строку захворювання.

Противірусна терапія інгібіторами нейрамінідази може бути корисною найперше для таких груп хворих:

- з прогресуючим захворюванням нижніх дихальних шляхів із розвитком пневмонії;
- із хронічними захворюваннями;
- для вагітних.

У зв'язку з наявними даними (при дослідженні на тваринах), що амантадин і ремантадин є тератогенними й ембріотоксичними при їхньому введенні в досить високих дозах, інгібітори нейрамінідази повинні використовуватися вагітними в тих випадках, якщо потенційна користь виправдовує потенційну шкоду для плода. Однак інформації про несприятливі ефекти озельтамівіру або занамівіру на вагітних або дітей, народжених цими жінками, недостатньо.

При виборі інгібіторів нейрамінідази для проведення лікування необхідно враховувати їх істотні фармакологічні розходження. Озельтамівіру застосовується перорально й забезпечує вищий системний рівень. Занамівіру використовується у вигляді інгаляцій і має низький рівень системного всмоктування. У зв'язку з цим, при виникненні ускладнень нижніх дихальних шляхів рекомендується призначати озельтамівіру.

Після початку лікування сезонного грипу озельтамівіром зрідка виникали психоневрологічні симптоми, такі як сплутаність свідомості або неадекватність по-

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

ведінки, зокрема у дітей і підлітків, однак внесок озельтамівіру в ці побічні ефекти невідомий. Інгаляційне застосування занамівіру може викликати бронхоспазм, і в пацієнтів з раніше присутніми захворюваннями ДШ, імовірно, існує підвищений ризик розвитку цього серйозного побічного ефекту.

До зазначених протівірусних препаратів, що використовуються при грипі А/Н1N1, може розвинути резистентність. У зв'язку з цим ВООЗ проводить моніторинг резистентності до антивірусних препаратів. Самостійно (без рекомендації лікаря) приймати озельтамівір і занамівір не треба.

Таблиця 1

Інші етіотропні препарати, які використовуються для лікування пандемічного (а також і сезонного) грипу

	Препарат	Спектр протівірусної й біологічної активності	Спосіб застосування й дози
1.	Інтерферон-α (лейкоцитарний людський) (ампули по 2 мл, суху речовину розчинити кип'яченою водою)	Ефективний при грипі А і В, ГРВІ іншого генезу, використовується як препарат із протівірусною й	Препарат з низькою протівірусною активністю (до 10 000 МО) закачують по 3-5 крапель у носові ходи не менш 5 разів на день або вводять у вигляді інгаляцій 2 рази на день впродовж 2-3 днів. Можна закапувати при вірусних захворюваннях очей.
2.	Інтерферон-γ (інгарон)	замісною дією.	Препарат з високою протівірусною активністю (100 000, 250 000, 1 000 000 МО) застосовується для лікування тяжких і ускладнених форм. Краще призначати по 3-6 ін'єкцій (100 000-500 000 МО) залежно від ступеня тяжкості й віку хворого 2 рази на день протягом перших 3 днів захворювання, далі за показанням курс лікування може бути продовжений із кратністю введення через день протягом 1-го тижня 1-2 ін'єкції, у наступні тижні до досягнення клініко-імунологічного ефекту. Можна вводити також інгаляційно.
3.	Арбідол-ленс (табл. по 0,1 г)	Ефективний щодо вірусів грипу А і В та інших ГРВІ. Має інтерферонопродукуючі, імуномодулюючі властивості	Дорослим рег ос по 0,2 г (2 таблетки) до їжі тричі на день, курс лікування 3-5 днів.
4.	Кагоцел (табл. по 0,012)	Діє на віруси грипу А, В та інші ГРВІ. Стимулює накопичення «пізніх» ІФН (суміш α_1 -, β -, γ - ІФН з високою антивірусною активністю)	По 2 табл. тричі в перші 2 дні; по 1 табл. тричі на добу в наступні 2 дні (на курс 18 табл.). Застосовувати не пізніше 4 дня хвороби.

Досить перспективним і ефективним препаратом для екстреної профілактики й лікування грипу, у максимально ранній термін інфекції, є циклоферон (метилглюкамін аcriдонацетат). Препарат сприяє пригніченню репродукції вірусу, посилює синтез альфа-ІФН у ранній термін. Індукований циклофероном альфа-ІФН з'являється в крові вже після 4-х годин від моменту введення препарату, пік продукції припадає на 8-у годину, оптимальний рівень альфа-ІФН зберігається до 24 годин (М.Г. Романцов, 1996). За допомогою цикло-

ферону вдається домогтися декількох фармакотерапевтичних ефектів: стимуляції синтезу ІФН-альфа, активації природного імунітету, що стабілізує й корегує адаптивний імунітет (контроль Th1 імунної відповіді, активація протівірусного імунітету). Застосування його у хворих на грип А обґрунтовано, оскільки вони в 73 % випадків чутливі до препарату (В.П. Малий, 2007; М.Г. Романцов і співавт., 2008).

При гіперпірексії рекомендуються жарознижувальні препарати (антипіретики) і парацетамол, ацетамінофен

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

або нестероїдні протизапальні засоби (ібупрофен, напроксен та ін.).

Найбільш ефективними засобами боротьби із симптомами грипу для дітей до 2 років вважається застосування пристрою для зволоження повітря в режимі "прохолодного туману" і відсмоктування грушею слизу, що накопився. Дітям віком до 12 років не можна давати аспірин, оскільки може розвинути рідке, але дуже серйозне ускладнення – синдром Рейе (характеризується швидко прогресуючою енцефалопатією внаслідок набряку головного мозку й жировою інфільтрацією печінки). Про це потрібно пам'ятати й тоді, коли дитині призначають комплексний препарат, до складу якого входить аспірин. У дітей вказаної вікової групи краще використовувати ацетамінофен або ібупрофен. Всі перераховані препарати сприяють зменшенню болю, лихоманки й деяких інших симптомів захворювання.

За наявності пневмонії проводиться лікування антибіотиками, що повинне в цілому відповідати рекомендаціям для негоспітальної пневмонії. У випадку підозри на супутню бактерійну інфекцію у хворих на грип А/Н1N1 при виборі антибіотиків необхідно по можливості використовувати результати мікробіологічних досліджень. У пацієнтів в Мексиці розвиток пневмонії був пов'язаний з недостатньою вентиляцією легенів, а госпітальна пневмонія спричинялась типовими госпітальними мікроорганізмами.

Кортикостероїди у хворих на грип А/Н1N1 використовуються в невисоких дозах при тяжкому перебігу захворювання за наявності септичного шоку, гострої надниркової недостатності. Але ефективність їх, згідно з ВООЗ, не доведена. Використання високих доз кортикостероїдів може привести до тривалої вірусної реплікації, серйозних побічних ефектів, включаючи активацію умовно-патогенної флори.

Лікування хворих на тяжкі форми грипу

Лікування таких хворих повинне проводитися в умовах стаціонару. Воно передбачає:

- етіотропну терапію із призначенням протівірусних (хіміо-) препаратів і протигрипозного імуноглобуліну (γ -глобуліну);
- патогенетичну терапію;
- стимуляцію захисних функцій організму;
- лікування, що запобігає можливості появи ускладнень і летального результату або переходу гострого запального процесу в затяжний;
- симптоматичне лікування.

При цій формі грипу нерідко проводиться комплекс заходів, які входять у поняття інтенсивної терапії (у першу чергу хворим за наявності соматичної фонової патології).

Ослабленим хворим, незалежно від термінів госпіталізації, вводять *протигрипозний високотитрований донорський імуноглобулін* до вірусів грипу А і В, що готують із сироватки крові після імунізації грипозною вакциною, по 3-6 мл в/м'язово або в/венно з інтервалом через 6-12 годин; дітям – 1 мл (з розрахунку 0,15-0,2 мг/кг на добу). В окремих випадках дозу можна збільшувати до 12 мл на добу. Зазначені дози застосовують до одержання вираженого терапевтичного ефекту (протягом 3-5 днів). Слід зазначити, що більші дози (>3 мл) доцільні лише хворим на тяжкі гіпертоксичні форми грипу, у тому числі з ускладненнями. Доцільно застосовувати якомога раніше з розрахунку не тільки на вірусонейтралізуючий, але й на м'який імуномодулюючий ефект.

У випадку відсутності протигрипозного γ -глобуліну застосовують *протикоровий γ -глобулін*, що також містить протигрипозні антитіла, хоча й у меншій кількості.

Позитивний терапевтичний ефект виявляє імуноглобулін *нормальний людський*. Вводять внутрішньовенно по 25-50 мл на фізрозчині у співвідношенні 1:5 крапельно (не більше 20 крапель на 1 хвилину), через кожні 1-2 дні до 2-6 введень. Цей препарат також містить антитіла проти вірусу грипу, хоча й у менших дозах.

При токсикозі, пов'язаному зі стафілококовою інфекцією, варто застосовувати *антистафілококовий γ -глобулін* по 5-10 мл в/м'язово з інтервалами 1-2 дні або антистафілококову плазму по 100-150 мл в/венно крапельно через 2-3 дні. Курс лікування – 4-5 введень.

При тяжких формах грипу призначається *протівірусна терапія* (один з вищезгаданих хіміопрепаратів: ремантадин, арбідол, ІФН або озельтамівір).

За наявності яскраво вираженого інфекційного токсикозу з метою *посилення дезінтоксикації* вводиться розчин Рінгера або цей розчин з лактатом (лактасол). Доцільне введення 1,5 % розчину реамберину, – ізотонічного електролітного розчину, який має антигіпоксантну активність; комплексні розчини (реосорбілакт); а також колоїди (рефортан, стабізол, декстриани) внутрішньовенно крапельно. Застосовують ентеросорбенти (ентеросгель, полісорб, силікс).

Введення великої кількості рідини недоцільне у зв'язку із загрозою розвитку гіпертензії в малому колі кровообігу й набряку легенів, також можливий розвиток набряку мозку. Сумарно розчинів вводять не більше 1,5 л на добу на фоні форсованого діурезу за допомогою 1 % розчину лазиксу або фуросеміду 2-4 мл з метою запобігання набряку легенів і мозку. Призначають ко-ферменти (кокарбоксілазу, піридоксальфосфат, ліпову кислоту), які поліпшують метаболізм тканин і сприяють зменшенню інтоксикації.

При вираженому токсикозі призначаються кортикостероїдні препарати (преднізолон 90-120 мг/добу або еквівалентні дози інших глюкокортикоїдів), оксигенотерапію.

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

Доцільні антигістамінні препарати: 1 % розчин димедролу, 2,5 % розчин піпольфену або 2,5 % розчин супрастину тощо.

Для зменшення проникності судин, як відзначалося, використовують аскорбінову кислоту до 1000 мг на добу, рутин, а також препарати кальцію (хлорид, лактат, глюконат). При носових кровотечах проводять передню тампонаду носового ходу тампонами, змоченими 3 % розчином перекису водню, прикладають холод на ділянку носа. З гемостатичною метою додатково призначають вікасол в/м'язово. При виникненні ДВЗ-синдрому, залежно від його стадії, проводиться диференційна терапія. Так, якщо в I-й стадії – гіперкоагуляції – відбувається активація коагуляції й тромбоцитарної ланки на фоні пригнічення фібринолізу й дефіциту антикоагулянтів, то в II-й – коагулопатії споживання – розвиваються дефіцит факторів згортання, тромбоцитопенія, патологічний фібриноліз, зумовлений впливом ПДФ.

При набряку мозку й легенів призначають гідрокортизон у дозі 250-400 мг або преднізолон до 300-500 мг (за необхідності до 1-2 г/добу).

При грипі надлишкова продукція або недостатня інактивація кінінів у патологічних умовах призводить до порушення гемодинаміки, мікроциркуляції, появи набряків і болю, бронхоспазму, геморагічних явищ, збільшується СЕАП (спонтанна естеразна активність плазми) і знижується рівень прекалікреїну. Використовуються інгібітори протеаз: контрикал 10000-20000 ОД на добу в/венно або гордокс по 100000 ОД 4-5 разів на добу в/венно.

За показаннями вводять 0,5 мл корглікону або строфантину на 20 % розчині глюкози в/венно, кордіамін, сульфокамфокаїн, еуфілін, інгаляції киснем або карбогеном.

Проводиться корекція кислото-лужної рівноваги 4-8 % розчином бікарбонату натрію.

Призначаються *антибактерійні препарати*. Вони рекомендуються при тяжкому (і дуже тяжкому) перебігу хвороби, дітям перших двох років життя, особам похилого віку, різко ослабленим, пацієнтам, які страждають на хронічні захворювання, включно цукровий діабет, які можуть загостритися під впливом грипу. Питання про доцільність призначення антибактерійних препаратів вирішує лікар. Цій групі хворих варто призначати один із таблетованих антибактерійних препаратів: захищені пеніциліни (аугментин, амоксиклав), азитроміцин, бісептол і ін. у достатніх дозах протягом 3-7 днів.

Лікування хворих на край тяжку (гіпертоксичну) форму грипу

При госпіталізації хворого у випадку край тяжкого перебігу грипу вже в салоні "швидкої допомоги" необхідне проведення невідкладних заходів, які включають:

- введення протигрипозного (нормального) імуноглобуліну – 6 мл в/ м'язово;

- розчин анальгін 50% – 2,0 мл в/м'язово (при температурі вище 39 °С);
- преднізолон 60 мг в/м'язово або в/венно;
- з метою профілактики вторинної бактерійної суперінфекції після проби на чутливість вводять антибіотики;
- поновлення й підтримка ОЦК, мікроциркуляції за допомогою в/венного струминного або швидкого краплинного введення реосорбілакту з розрахунку 5 мг/кг, розчину реамберину 1,5 %, реополіглюкіну, реоглюману 10-15 мл/кг до стабілізації артеріального тиску;
- розчин кофеїну 10 % – 1 мл підшкірно (що має вплив на функції головного мозку й активує психічну й фізичну діяльність організму);
- 2 мл кордіаміну підшкірно;
- зволожений кисень;
- тепле пиття;
- літичні суміші у випадку психомоторного збудження (розчин аміназину 2,5 % – 1,0 мл, розчин димедролу 1 % – 1,0 мл; розчин промедолу 1% – 1,0) в/м'язово або в/венно (не можна призначати при колапсі) або 10 мл 20 % розчину натрію оксидутирату внутрішньовенно повільно.

При госпіталізації хворого в найближчі відділ реанімації та інтенсивної терапії або палату інтенсивної терапії інтенсивна терапія проводиться в повному обсязі. Як і при тяжкому перебігу грипу, призначають протигрипозний γ -глобулін або сироватковий поліглобулін. Інгібітори протеаз застосовують в таких же дозах, що й при тяжкій формі грипу.

У повному об'ємі інтенсивна терапія проводиться в палатах (блоках) інтенсивної терапії інфекційних стаціонарів. Показаннями служать такі невідкладні стани:

- інфекційно-токсична енцефалопатія;
- гостра дихальна недостатність (висвітлено в розділі лікування ускладнених форм грипу);
- інфекційно-токсичний шок;
- гостра серцево-судинна недостатність.

Інфекційно-токсична енцефалопатія (ІТЕП)

Є проявом токсикозу й зумовлена тяжким розладом мікроциркуляції в судинах головного мозку й підвищенням внутрішньочерепного тиску. На фоні інтенсивного болю голови, гіпертермії, блювоти часто розвиваються психомоторне порушення, кома, судомний синдром. При набряку легень і головного мозку має місце брадикардія, підвищення артеріального тиску крові, розлад дихання внаслідок ураження дихальних центрів.

Досить ефективним лікуванням є застосування протягом 10 днів розчину цитофлавіну для внутрішньовенного введення, що забезпечує нейтралізацію токсичних речовин, збільшує споживання тканинами кисню,

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

поліпшує тканинне дихання. При інфекційно-токсичній енцефалопатії препарат вводиться з розрахунку 10-20 мл в/венно крапельно 2 рази на добу (на 5-10 % розчині глюкози) (В.В. Афанасьєв, 2005).

Гострий набряк і набрякання головного мозку (ГНГМ) є показанням для проведення комплексу відповідних патогенетичних заходів із використанням глюкокортикоїдів, дезінтоксикаційних й плазмозамінних засобів, які передують активній дегідратації. Метою цих заходів є:

- зниження проникності клітинних мембран;
- поліпшення термінального кровоплину на рівні мікроциркуляції;
- зменшення в'язкості крові;
- дезінтоксикаційна терапія;
- активація переміщення води із клітин в позаклітинний простір;
- підтримка енергетичного балансу в нервовій тканині;
- можливість нейтралізації метаболічного ацидозу;
- підтримка електролітного складу крові (наявність електролітів у збалансованих кількостях);
- забезпечення енергетичних потреб.

При ГНГМ вводяться стероїди, перевагу надають дексаметазону (0,5-1 мг/кг на добу), що максимально тонізує судини мозку.

При проведенні інфузійної терапії перевагу варто надавати також кристалідам, комплексним розчинам, зокрема реосорбілакту. Загальний обсяг інфузійної терапії становить до 1,5 л на добу під контролем.

Манітол має ряд недоліків, деякі з них можна уникнути, якщо використовувати нові вітчизняні препарати: сорбілакт і реосорбілакт. Останні мають певну перевагу над манітолом. Сорбілакт і реосорбілакт при ГНГМ спочатку вводяться струминно, потім крапельно (60-80 за хв) у дозі 5-10 мл/кг. При вираженій дегідратації в/венні інфузії препаратів варто проводити тільки крапельно (не більше 200-400 мл на добу).

За наявності серцево-судинної й гострої ниркової недостатності, гіпертонічної хвороби III ст., крововиливу в мозок, осмодіуретики протипоказані, краще використовувати салуретики (1-2 мг/кг в 2-3 прийоми внутрішньовенно струминно). Але у зв'язку з непрямою дією ці препарати призначають тільки у разі протипоказання до застосування осмодіуретиків. Для поліпшення мозкового кровообігу в/венно вводять повільно 2,4 % еуфіліну по 10 мл 2-3 рази в день. При гіпоальбумінемії вводиться альбумін: 10-20 % розчин (5-10 мг/кг і 2-5 мг/кг в/венно крапельно).

Крім дегідратаційної терапії при ГНГМ проводиться інфузійна терапія (під контролем гематокриту – не вище 0,95 г/л), що спрямована на нормалізацію білкового, водно-електролітного й кислотно-лужного балансу.

При виникненні судом показана штучна вентиляція легенів, одночасне в/венне введення міорелаксантів і обов'язково тіопенталу натрію й сибазону. Початкова доза першого становить 5-10 мг/кг/год у вигляді 0,5 % розчину. При досягненні ефекту через 1-2 год дозу зменшують до 2-4 мг/кг/год протягом 24-48 год. Виражений антигіпоксичний ефект має натрію оксибутират (уводиться в дозі 50-100 мг/кг через 4-6 год). Доцільним є призначення сірчаноокислої магнезії, що є протисудомним, заспокійливим, протинабряковим препаратом, антагоністом кальцію. Штучна вентиляція легень показана також хворим при частоті дихання більше 40 за 1 хв.

При виникненні обструктивного синдрому призначають еуфілін або сальбутамол, беродуал в аерозолі.

З метою підтримки енергетичного балансу дають 10 % розчин глюкози з інсуліном (10-20 мл/кг на добу).

Проводиться оксигенотерапія зволженим киснем через носові катетери.

Гормони й низькомолекулярні декстриани в сполученні з тренталом, компламіном сприяють зниженню проникності стінок церебральних мікросудин, нормалізації мінерального обміну в тканинах мозку, поліпшенню реологічних властивостей крові й підтримці помірної гемодинаміки. Відзначена лікувальна тактика створює передумови для здійснення ефективної регідратації.

Інфекційно-токсичний шок розвивається при вкрай тяжкому перебігу грипу й інших ГРЗ і/або ускладненому пневмонією перебігу. Невідкладні заходи спрямовані на:

- поліпшення мікроциркуляції;
- усунення ДВЗ-синдрому;
- боротьбу з гіпоксією й метаболічним ацидозом.

Для цього використовують інфузійні розчини, глюкокортикоїди, гепарин, кисень. Лікарські засоби вводяться переважно в/венно. Із цією метою показана катетеризація магістральних вен.

Для боротьби з гіпоксією й метаболічним ацидозом доцільно внутрішньовенне введення реамберину 1,5 % розчину (до 800 мл/добу) або розчин цитофлавіну по 10 мл на розчині 5-10 % глюкози щодня № 5-10.

Використання антигіпоксантів, що містять сукцинат (реамберин і цитофлавін), у критичних хворих призводить до швидкого відновлення тканинного метаболізму за рахунок зниження гіпоксії тканин і нормалізації процесів утилізації кисню тканинами, що вже перенесли гіпоксію, зниження рівня ендотоксинемії, швидшого відновлення органів детоксикації (легені, печінка, нирки). Ефективність сукцинатвмісних препаратів можлива в умовах адекватної доставки кисню в тканини.

Із етіотропних препаратів використовують імуноглобуліни (протигрипозний донорський, нормальний людини), які вводять в/м'язово по 6 мл через 8 год, антибактерійні препарати.

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

Обсяг інфузій – не більше 1,5 л на добу на фоні стимулюючого діурезу (призначають лазикс або фуросемід 1 % розчин по 2-4 мл в/м'язово) під контролем центрального венозного тиску і аускультативної картини легенів – з метою профілактики набряку легень і мозку. Використовують розчини: 1,5 % реамберину, ізотонічний електролітний, що має антигіпоксантну активність; лактасолу – 500 мл; 5 % глюкози (400 мл) з аскорбіновою кислотою й панангіном (10 мл); 5-20 % альбуміну до 200 мл і реополіглюкіну (400 мл).

При порушенні кислото-лужної рівноваги вводять лужні інфузійні розчини (250 мл 4 % розчину натрію гідрокарбонату в/венно).

З метою ліквідації ДВЗ-синдрому в/венно вводять реополіглюкін з гепарином (перше введення 10 000 ОД в/венно, далі по 5000 ОД 4 рази на день підшкірно) і курантил по 50 мг 3 рази на день під контролем згортання крові.

Для нейтралізації активності лізосомальних ферментів і блокування активності вірусів використовуються інгібітори протеїназ: трасилол або контрікал по 20000-40000 ОД, гордокс по 1000000 ОД 2-3 рази в добу внутрішньовенно на 300-500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, епсилон-амінокапронова кислота 100 мл, гепарин 1000 ОД/год в/венно під контролем коагулограми або часу згортання крові.

Для стабілізації гемодинамічних порушень, поліпшення мікроциркуляції, зменшення запальної реакції та інтоксикації призначають глюкокортикоїди: преднізолон у вказаних вище дозах 1-2 дні, антигістамінні препарати – димедрол, супрастин.

З появою ознак серцевої недостатності необхідно додавати до комплексної терапії корглікон (0,06 %) або строфантин (0,05 %) до 1 мл в/венно 2-3 рази на добу.

Для корекції гемодинаміки й поновлення кровотоку в нирках призначають допамін (50 мг в 250 мл 5 % розчину глюкози, швидкість введення 2-4 мкг/кг/хв., тобто 20 крапель на хвилину).

Постійно проводять інгаляції кисню, через носові катетери зі швидкістю 5 л/хв. При дихальному алкалозі додатково вводять 10 мл 5 % аскорбінової кислоти 2 рази на добу, 10 мл 10 % кальцію глюконату в/венно. При дихальному ацидозі розчини соди протипоказані. При метаболічному ацидозі вводять 4 % розчин натрію гідрокарбонату в дозі, що відповідає дефіциту буферних основних сполук. При метаболічному алкалозі призначають розчин електролітів (калій, натрій), глюкози, вітамінів.

Лікування ускладнених форм грипу

При ускладненні грипу та інших ГРВІ, ймовірно, бактеріальної етіології, із легким або середньотяжким перебігом призначають оральний антибіотик (амоксцилін

або амоксицилін / клавуланова кислота, або антибіотик з групи цефалоспоринів), бажано в поєднанні з вприскуванням в носові ходи бактеріального лізату ІРС-19 до 3-5 доз на добу. При зтяжених формах антибіотик призначають в/м'язово або в/венно, окремо або в різних комбінаціях).

При ГРЗ, імовірно, хламідійної або мікоплазменної етіології призначають макролідний антибіотик (еритроміцин, азитроміцин, рокситроміцин, джозаміцин тощо).

Лікування грипу, ускладненого пневмонією.

Пневмонії, які ускладнюють грип, нерідко перебігають дуже тяжко. Серед збудників у госпіталізованих хворих на тяжкий грип, ускладнений пневмонією, найчастіше виявляють піогенний стрептокок, золотистий стафілокок, гемофільну паличку, пневмокок, асоціації грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів. У людей старших вікових груп із супутніми хронічними захворюваннями – факторами ризику (цукровий діабет та ін.) пневмонію спричиняють *E. coli*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* та ін.

Відсутність специфічного методу мікробіологічного виявлення збудника бронхолегеневої інфекції вимагає емпіричного призначення антибіотикотерапії, що базується на епідеміологічних і соматичних даних. Призначаючи антибіотик, варто враховувати сучасні відомості про резистентність збудників до найпоширеніших препаратів. Так, 30 % штамів пневмокока резистентні до пеніциліну, неухильно збільшується кількість штамів, нечутливих до цефалоспоринів. При виборі антибактерійної терапії доцільно використовувати результати досліджень харкотиння за Грамом.

Лікування проводиться в умовах стаціонару. Етіотропна терапія пневмонії у хворих на грип із легким перебігом проводиться ентерально, при тяжкому – парентерально. Оскільки пневмонія найчастіше має стафілококову етіологію, тому призначаються антибіотики з антистафілоковою дією. З врахуванням цього, а також можливої участі в патологічному процесі інших мікроорганізмів, у тому числі грамнегативних, при лікуванні хворих з тяжким перебігом захворювання перевагу надають цефалоспоринам III покоління – цефотаксиму (1,0-2,0 г в/венно кожні 6-8 год) або цефтріаксону (по 1,0-2,0 г в/венно 1 раз на добу). Цефалоспорини можна вживати й per os: зіннат по 500 мг двічі на добу; дурацеф по 500 мг 2 рази на добу; цефаклор по 500 мг 2 рази на добу.

Препаратами вибору при лікуванні пневмонії у хворих з легким перебігом без супутньої патології можуть бути макроліди та амінопеніциліни. Призначають рокситроміцин (рулід) по 150 мг двічі на добу протягом 5-7 днів, макропен по 0,4 г 4 рази на добу. Із захищених амінопеніцилінів призначають аугментин (пеніцилін із клавулановою кислотою) по 625 мг двічі на день.

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

Досить високу антипневмококову активність мають респіраторні фторхінолони (левофлоксацин, моксіфлоксацин, гатіфлоксацин), призначення яких є виправданим для лікування цієї категорії хворих.

У період вагітності хворим можна призначити антибіотики цефалоспоринової групи (цефотоксим, цефаклор, цефуроксим, цефтазидим), а також ровамідин, тіenam та ін.

Крім етіотропної терапії, хворі на тяжкі (ускладнені й неускладнені) форми грипу, потребують комплексної інтенсивної, патогенетичної терапії, спрямованої на корекцію й профілактику порушень найважливіших систем життєзабезпечення. При цьому комплексне лікування тяжкохворих необхідно проводити в повному об'ємі, воно повинне мати попереджувальний характер (протидія підвищенню ступеня тяжкості та появи ускладнень). Основу патогенетичної, інтенсивної терапії тяжкого перебігу грипу становить застосування препаратів з антиоксидантною, антипротеолітичною активністю, а також обережне використання глюкокортикоїдів, які застосовуються на тлі антибіотикотерапії і які сприяють зменшенню запалення й інфільтрації, полегшуючи тим самим доступ антибіотиків у вогнище ураження, підвищують толерантність тканин до бактерійних токсинів, діють протиалергічно й сприяють поновленню гемодинаміки.

Важливим компонентом комплексного лікування пневмонії, що ускладнила перебіг грипу, є врахування наступних особливостей інфекційного процесу: вірус грипу в цих випадках продовжує перебувати в організмі до 2-3 тиж. від початку захворювання; пневмонія розвивається в імуносупресованих вірусною інфекцією хворих. У зв'язку із цим, доцільно призначити препарати із противірусною і/або імуномодуючою (циклоферон) дією:

- інтерферон у дозі 100000 МО в/м'язово або інгаляційно через добу впродовж 1-го тижня, надалі – 1-2 рази на тиждень до стабілізації клінічного стану;
- розчин циклоферону 12,5 %, тривалість курсу від 7 до 10 ін'єкцій, по 500 мг (4 мл розчину). Розчин циклоферону можна використовувати у вигляді інгаляцій, для цього ампулу (2 мл) розводять дистильованою водою в співвідношенні 1:1, від 7 до 9 щоденних інгаляцій на курс.

При обширних пневмоніях і схильності до деструкції рекомендується введення препаратів з антипротеолітичною активністю: контрикал, вводять по 20 000 ОД і більше в/венно крапельно 2-3 рази на добу протягом 3-5 днів, використовується й гордокс.

При грипі, ускладненому стафілококовою пневмонією, застосовують антистафілококовий γ -глобулін по 5-20 мл через 1-2 дні або антистафілококову плазму – 50-100 мл в/венно.

Ушкоджуючій дії вільних радикалів перешкоджають препарати з антиоксидантною активністю.

При проведенні інфузійної терапії важливо призначити оптимальну кількість рідини. Дослідження основних параметрів гемодинаміки малого кола кровообігу показало, що однократне краплинне введення 100-300 мл рідини не супроводжується погіршенням стану, якщо немає ознак набряку легенів. При введенні 400 мл в окремих хворих, а при 500 мл майже в усіх, підвищується тиск у системі легеневої артерії з порушенням інших гемодинамічних показників. Це свідчить про необхідність обмеження кількості рідини, що вводиться однократно, до 300 мл з можливою повторною інфузією, за наявності показань, під контролем діурезу.

У процесі проведення терапії за показаннями призначають серцеві глікозиди, кардіотонічні засоби, препарати, що регулюють коронарний і периферичний кровообіг.

Важливою ланкою в патогенетичній терапії є *нормалізація бронхіальної прохідності дренажної функції бронхів*, які у хворих на грип навіть за відсутності ускладнень, а тим більше при розвитку пневмонії, істотно порушуються. Тому при виборі адекватної терапії варто враховувати перевагу обструктивних (набряк і інфільтрація слизової оболонки й obturaція дихальних шляхів гнійно-фібринозними масами на рівні бронхів на фоні бронхоспазму при гострому трахеобронхіті) або рестриктивних (зниження пневматизації легеневої тканини в результаті запалення й/або ателектазу легенів) порушень, які виявляються за допомогою пневмотахометрії та спірографії.

При перевазі обструкції призначаються протизапальні, антигістамінні, відхаркувальні препарати й засоби, що розріджують мокротиння. Перевага рестриктивних порушень є підставою для призначення бронхолітиків (ефедрину, еуфіліну, но-шпи, папаверину, алупенту, солутану й ін.).

Муколітики (амброксол, ацетилцистеїн) призначають тільки при кашлі з відходженням в'язкого мокротиння. Відхаркувальним, бронхолітичним і муколітичним, мукокінетичним і протикашльовим ефектом володіє *проспан* у формі сиропу і таблеток. Препарат рослинного походження з листя плюща. Приймає дорослим та дітям від 12 років по 1 таблетці 2 рази на день – вранці та ввечері, розчинивши їх у склянці води (200 мл). Грудним дітям і дітям від 1 до 6 років призначають у вигляді сиропу по 1 ч. л. 3 рази на день; школярам і підліткам – по 2 ч. л. 3 рази на день; дорослим – по 2-3 ч. л. 3 рази на день.

Як бронхолітик і муколітик може застосовуватися сальброксол (амброксола гідрохлориду по 15 мг та сальбутамолу сульфат по 4 мг).

Лікування дихальної недостатності включає, насамперед, інгаляції зволоженого й підігрітого до 30 °С кисню через носові катетери. Медикаментозне лікування пе-

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

редбачає призначення препаратів, що поліпшують вентиляцію легенів, зменшують бронхоспазм, розріджують мокротиння, знижують болючі реакції, коректують кислотно-лужну рівновагу. Введення розчинів натрію гідрокарбонату протипоказане. Варто постійно стежити за прохідністю верхніх дихальних шляхів, для чого проводять аспірацію мокротиння й слизу електровідсмоктувачем. При погіршенні стану хворого, наростанні явищ дихальної недостатності, появи на рентгенограмах легенів ознак альвеолярного набряку доцільна більш масивна детоксикація із застосуванням гемосорбції.

Терапія ацидозу й алкалозу наведено при висвітленні лікування інфекційно-токсичного шоку.

Набряк легенів – один із загрозливих станів при тяжких формах грипу. Лікування набряку легенів спрямоване на усунення явищ легенево-серцевої недостатності шляхом розвантаження малого кола кровообігу й посилення скорочувальної здатності міокарда, поновлення прохідності бронхів, попередження гіпоксемії й гіпоксії. Після відсмоктування пінистої рідини із верхніх дихальних шляхів, для зменшення піноутворення використовують кисень, пропущений крізь 70° спирт або антифомсілан, хворому надають напівсидяче положення, на нижні кінцівки накладають "венозні джгути".

Внутрішньовенно вводять серцеві глікозиди (10 % розчин строфантину або корглікону), кокарбоксілазу. З метою зменшення інтоксикації й проникності тканинних і клітинних мембран призначають глюкокортикоїди (преднізолон – 50-70 мг на добу й більше, дексаметазон – в еквівалентних дозах, за необхідності – повторно), 5% розчин аскорбінової кислоти. Діурез форсують відносно невеликими дозами 1 % розчину фуросеміду або лазиксу (4-6 мл на добу внутрішньовенно).

Призначають інгібітори протеаз – контрикал (трасилол) до 60000-80000 ОД на добу внутрішньовенно, крапельно.

Впливають на периферичні медіаторні процеси шляхом в/венного введення димедролу, супрастину, піпольфену та ін. антигістамінних препаратів, що мають також десенсibiliзуючу й протизапальну дію.

З метою зниження збудливості дихального центра, психомоторного порушення в/венно вводять оксипутират натрію 20 % – 10 мл і більше; дроперидол 0,25 % з фентанілом 0,005 % по 1-2 мл.

При сильних плевральних болях вводять анальгетики (2 мл 50 % розчину анальгіну, 1 мл 2 % розчину промедолу). У випадку психомоторного збудження хворим обов'язково вводяться седативні препарати (внутрішньовенно 10 мл 20 % розчину натрію оксипутирату або в/м'язово 5 мл 0,5 % розчину седуксену або нейролептичну суміш – 1 мл 2 % промедолу, дроперидолу або таламоналу).

Лікування вагітної жінки, що занедужала на грип, проводиться в домашніх умовах. Показаннями для госпіталізації в інфекційній стаціонар є важка форма хвороби, пневмонія, міокардит, ураження ЦНС. Хвору необхідно ізолювати. Посуд обробляють крутим окропом. За відсутності набряків рекомендується рясне пиття, краще лужне (гаряче молоко з "Боржомі"). Призначають жарознижувальні засоби – фервекс та ін. (обережно під час вагітності і в період лактації). Однак зловживати жарознижувальними не можна. Рекомендується полоскання горла розчином бікарбонату натрію, фурациліну. Герпетичні висипання змазують оксоліновою маззю, при нежиті закладають її в ніс. Відхаркувальну мікстуру, що містить термопсис чи алтейний корінь, призначають по столовій ложці 4 рази на день. Аскорбінова кислота по 1 г на добу і рутин сприяють профілактиці геморагічних ускладнень.

При неускладненому перебігу грипу призначати антибактерійні засоби не потрібно. Антибіотики, припущеними під час вагітності, і сульфаніламідні препарати дають при ускладненні грипу бронхітом, пневмонією, синуситом, отитом.

Тяжко хворим, що знаходяться в стаціонарі, показані протигрипозний гаммаглобулін (3-5 мл в/м'язово), сироваткового поліглобуліну (в/венно крапельно 6 мл), плазма, поліглюкін, неогемодез, глюкозу. Призначають 30-50 мг преднізолону на добу, напівсинтетичні препарати пеніциліну по 1 г через 4 год. З появою ознак набряку мозку чи легенів, енцефаліту використовують фуросемід (лазикс) по 20-40 мг на добу. При серцевій недостатності й артеріальній гіпотензії застосовують корглікон, строфантин, кордіамін, ефедрин гідрохлорід.

Профілактика сезонного грипу у вагітних проводиться під час епідемій. Імунізація жінок живою чи інактивованою протигрипозною вакциною не впливає на процес вагітності і на плід, що доказано багаторічними спеціальними дослідженнями (F.M. Munoz et al., 2005). Спостереження за новонародженими протягом 6 міс. також не виявило ніяких відхилень від нормального розвитку. Проводять профілактику і людським лейкоцитарним інтерфероном. Американський коледж акушерства та гінекології (AGOG committee, 2004) рекомендує проводити вакцинацію всім пацієнткам, що планують вагітність у сезоні грипу (жовтень-травень), а також всім вагітним, незалежно від строку вагітності.

Слід зазначити, що в охороні здоров'я деяких країн уже існує протигрипозна вакцина інтраназального застосування, зокрема в США, яка отримала назву FluMist (И. Трифонов, 2007). Вона відрізняється від інших вакцин вмістом живого атенуйованого вірусу грипа. Але на сьогодні немає спостережень впливу цієї вакцини на плід, у зв'язку з чим вона поки не рекомендується вагітним жінкам.

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

Проводити профілактику та лікування ремантадином вагітних і лактуючих породіль від сезонного грипу не рекомендують, оскільки побічні дії застосування протівірусних препаратів вивчені недостатньо.

Профілактика

ВООЗ орієнтує медичних працівників направляти зусилля на зупинку поширення вірусу грипу А/Н1N1, швидке виявлення хворих і надання їм адекватної допомоги.

Необхідно провітрювати приміщення (використовуючи вікна й двері), якнайчастіше мити руки (особливо після кашлю або чихання) з милом і водою або обробляти їх за допомогою миючих засобів для рук на спиртовій основі. Треба рідше доторкатися до очей і носа, не доторкатися до поруччя. Уникати перебування в місцях великого скупчення людей, а при зустрічі із хворим, підозрілим на грип, намагатися зберігати дистанцію (не менш 2 м), дотримуватися здорового способу життя, приймати вітамін С.

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

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 медичних працівників відвідувачів, що контактують із пацієнтом.

Посуд і предмети побуту миють й піддають 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'юнктивного інфікування;
- повинен носити одноразовий респіратор у зв'язку з можливим аерозольним зараженням 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 медичним устаткуванням або виділенням з респіраторного тракту необхідно обов'язково мити руки з милом або обробляти дезінфектантом.

Запобіжні заходи в стаціонарі відносно можливої передачі інфекції через повітря або контактним шля-

хом повинні проводитися при всіх маніпуляціях протягом 7 днів з моменту захворювання або до зникнення симптоматики.

У лабораторіях при роботі з клінічними зразками від пацієнтів, що ймовірно занедужали на грип типу А/Н1N1, треба дотримуватись найсуворіших мір безпеки.

До запобіжних заходів належить захист дихальних шляхів за допомогою прилягаючого респіратора або ватно-марлевої маски чи захисних засобів вищого рівня (захисних костюмів, бахіл, хірургічного халата, подвійних рукавичок, захисних окулярів або щитка для захисту обличчя).

Відходи знищують відповідно до діючих санітарних правил.

З метою дезінфекції використовують: 70 % етиловий спирт, 5 % лізол, 10 % хлорне вапно.

Для самоконтролю за станом здоров'я 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.

У випадку контакту із хворими на грип А/Н1N1 або з клінічним матеріалом від них чи з живим вірусом А/Н1N1 доцільно застосувати хіміопротекцію озельтамівіром (таміфлю) або занамівіром протягом 7 днів.

З метою хіміопротекції грипу А/Н1N1 населенню також рекомендується озельтамівір або занамівір. Вона проводиться наступній категорії людей:

- людям, що виїжджають у регіони з високим ризиком інфікування (із супутніми хронічними захворюваннями, літній вік);
- контактним з хворими на грип А/Н1N1;
- медичним працівникам, які працюють із хворими на свинячий грип або з будь-якою гострою респіраторною інфекцією за неблагополучної ситуації відносно свинячого грипу в регіоні;
- митним службовцям, прикордонним працівникам, які мають ризик занедужати на грип А/Н1N1, або працюють із групами з підтвердженим захворюванням.

З інших лікарських препаратів з метою профілактики грипу А/Н1N1 можна використовувати лавомакс, аміксин, циклоферон у таблетках тощо.

Специфічна профілактика проти нового вірусу А/Н1N1 не проводиться, вакцина на стадії реєстрації в Україні. Вакцини є одним з найбільш ефективних способів захисту людей під час епідемій і пандемій грипу. Певні складності в розробці вакцин проти вірусу А/Н1N1 пов'язані з тим, що деякі штами ростуть відносно швидше і досі невідома поведінка нового штаму в системах, що застосовуються виробниками. Крім того, на підставі

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

наявної інформації немає підстав очікувати, що вакцина буде ефективна у всіх популяційних групах. Згідно з даними ВООЗ, кампанії масової вакцинації проти грипу А/Н1N1 не буде. Для забезпечення максимального захисту людей важливо розробити вакцину від циркулюючого в цей час штаму вірусу. Тому, вважає ВООЗ, необхідно виділити якомога більше число вірусів, що дозволить вибрати найнеобхідніший для виробництва вакцини штам.

У деяких країнах (у Мексиці, зокрема) з метою профілактики "свинячого грипу" рекомендується використовувати вакцину проти звичайного грипу. Але вона призначена для профілактики сезонної епідемії звичайного грипу. Наукові дані вказують, що вакцини проти сезонного грипу практично не забезпечують захист проти грипу А/Н1N1/Каліфорнія. Невідомо ще, наскільки вивчена вакцина проти вірусу грипу А/Н1N1 буде безпечною. Так, під час епідемії свинячого грипу в США в 1976 р. отримана вакцина призводила до розвитку синдрому Гійена-Барре, через що була знята з виробництва. Зараз вивчається ефективність канадської та швейцарської вакцин проти вірусу грипу А/Н1N1/Каліфорнія. Проте триває мутація вірусу, тому запропонована вакцина може втратити свою початкову ефективність.

Література

1. Анисимова Ю.Н., Трушкина Г.В. Инфекционно-токсический шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при гриппе у беременных // Тер. архив. – 1994. – № 56 (3). – С. 79-82.
2. Варич Н.Л., Гительман А.К., Шилов А.А. и др. Дифференцированное включение геномных сегментов в состав реассортантов вируса гриппа А при смешанной инфекции // Вопр. вирусологии. – 2009. – №1. – С. 7-11.
3. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф / Под редакцией В.И. Покровского. – Санкт-Петербург: «Росток», 2005. – С.123-126.
4. Деева Э.Г. Грипп. На пороге эпидемии. Руководство для врачей. – Москва: Издат. группа «Геотар - Медиа», 2008. – 198 с.
5. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: «Геотар-Медиа», 2005. – 356 с.
6. Исаков В.А., Шаманова М.Г., Чепик Б.Б. и др. Иммунология и патогенез гриппа и гриппоподобных заболеваний. – СПб., 1991. – С. 78-82.
7. Киселев О.И., Деева Э.Г., Слита А.А., Платонов В.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимеразных носителей. – СПб.: «Время», 2000. – 132 с.
8. Киселев О.И., Маринец И.Г., Соминина А.А. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, про-

филактика, диагностика и терапия. – СПб.: «Боргес», 2003. – 244 с.

9. Литвинова О.М., Смородинцева Е.А., Деева Э.Г. и др. Этиология современного гриппа // Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. – 2001. – № 1. – С. 5-9.
10. Малкоч А.В., Боткина А.С., Анастасевич Л.А. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии // Леч. врач. – 2008. – № 8. – С. 58-62.
11. Малый В.П. Грипп. Пособие для врачей. – Санкт-Петербург – Харьков. – 2007. – 61 с.
12. Противовирусные средства. Руководство для врачей/ под ред. М.Г. Романцова. – Санкт-Петербург. – 1996. – 54 с.
13. Рейзерс А.Р. Возрастные особенности реактивности детского организма / Инфекционные болезни в поликлинической практике. – СПб: Гиппократ. – 1993. – С. 228-231.
14. Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Экстренная неспецифическая профилактика и лечение гриппа и ОРВИ. Лекция для врачей. – Санкт-Петербург. – 2008. – 39 с.
15. Соминова А.А., Литвинова О.М., Родионова В.Б. и др. Этиологическая природа эпидемий гриппа сезона 1996-1997 гг. Тезисы юбилейной научной конференции «Грипп. 21 век». – СПб, 1997. – С. 23-37.
16. Трифонов И. Грип и беременность // Акушерство и гинекология. – 2007. – Брой 6. – С. 35-37.
17. Ушкалова Е.А. Место иммунала в профилактике и терапии респираторных инфекций // Фармация. – 2007. – № 17. – С. 16-23.
18. Belshe R.B. The Origins of Pandemic Influenza – Lessons from the 1918. – Virus // New. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353, № 21. – P. 2209-2211.
19. Bembenek A. Could the fetus' exposure to influenza increase the risk of schizophrenia in adult life? // Psychiatr Pol. – 2005. – № 39(2). – P. 272-283.
20. Brokstad K.A., Cox R.Y., Eriksson J.C. et al. High prevalence of influenza specific antibody secreting cells in nasal mucosa // Scand. J. Immunol. – 2001. – № 54. – P. 243-347.
21. Chen W., Calvo P.A., Malide D. et al. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induced cell death // Wature Medicine. – 2001. – Vol. 7. – P. 1306-1312.
22. Costa-Pereira A.P., Williams T.M., Strabl B. et al. The antiviral response to gamma interferon // J. Virol. – 2002. – Vol. 76, № 18. – P. 9060-9068.
23. Glesne W.P. Emergent infections pandemic influenza // Epidemiol. Rev. – 1996. – Vol. 18, №1. – P. 64-76.
24. Kobasa D., Takada A., Shing K. et al. Enhanced virulence of influenza A viruses with the haemagglutinin of the 1918 pandemic virus // Wature. – 2004. – Vol. 431, № 70009. – P. 703-707.
25. Munoz F.M., Greisinger A.J., Wehmanen O.A., et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy // Am J. Obstet Gynecol. – 2005. – № 192 (4). – 1098-1106
26. Nakajima K., Sughura A. Three-factor cross of influenza virus // Virology. – 1997. – Vol. 81. – P. 486-489.
27. Nicholson K.G. Menagine influenza in primary care / Bla. Akwell Science. – 1999. – 106 pp.

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

28. Nicolson K.G., Wood J.M., Zambon M. Influenza // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1733-1745.
29. Osterholm M.T. Preparatine for the next pandemic // New Engl. J. – Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 1839-1842.
30. Simonsen L., Olson D.R., Vibond C. et al. Pandemic influenza and mortality: post evidence and protections for the future // The threat of pandemic influenza: are we ready? Institute of Medicine. – 2004. – Nov. 16. – 412 pp.
31. Taubenberger J.K., Reid A.H., Lourens R.M. et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes // Wafure. – 2005. – Vol. 437. – P. 889-893.
32. Webster R.G. Influenza: an emergine disease. <http://www.edc.ncidod/eid/vod4no3/webstor.html>. WHO requirements for the use of animal cells as in vitro substrates for the production of biological // Dev. Biol. Stand. – 1998. – Vol. 93. – P. 141-147.
33. Webster R.G., Yakhpo M.A., Hinshaw V.S. et al. Intestinal influenza: replication and characterization of influenza viruses in ducks // Virology. – 1978. – Vol. 84. – P. 268-278.
34. Zembon M.C., Epidemiology and pathogenesis of influenza // J. Antimicr. Chemother. – 1999. – Vol. 44. – P. 3-9.

PANDEMIC INFLUENZA A/H1N1/ CALIFORNIA

M.A. Andreychyn, V.P. Maly

SUMMARY. Some general characteristics of influenza viruses, variation, emergence of new pandemic strains. Elucidated epidemiological features of influenza virus A/H1N1, basic pathogenesis, morbid anatomy of disease mechanism elements. Explores clinical manifestations and complications of the disease, diagnosis, treatment and prevention. Guide is designed for infectious disease, pulmonology, anesthesiology, resuscitator, therapists and other medical specialties, who work with patients with flu A/H1N1/California.

Key words: pandemic influenza A/H1N1, clinic, diagnosis, treatment and prevention.