

4'2009

- Грип A/H1N1/
Каліфорнія/04/2009
- Сезонний грип
- Інші гострі респіраторні
вірусні інфекції

4'2009

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

Головний редактор **М.А. Андрейчин**

Н.А. Васильєва,
Ж.І. Возіанова,
О.П. Волосовець,
Д. Гарднер,
О.Л. Івахів,
Л.Я. Ковальчук,
В.Г. Коляденко,
В.С. Копча (відповідальний секретар),
С.О. Крамарєв,
В.Ф. Марієвський,
І.О. Ситник (заступник головного редактора),
А.Ф. Фролов,
В.Г. Шлопов,
А.М. Щербінська,
Ю.І. Фещенко,
О.О. Ярош.

І.В. Богадельніков (Сімферополь),
Л.С. Бондарєв (Донецьк),
Н.О. Виноград (Львів),
Ю.Л. Волянський (Харків),
В. Гальота (Бидґощ, Польща),
В.В. Гебеш (Київ),
А.Л. Гураль (Київ),
О.В. Деміховська (Росток, Німеччина),
Б.М. Дикий (Івано-Франківськ),
І.О. Карпов (Мінськ, Білорусь),
Д.Ф. Кириченко (Вінниця),
С.І. Климнюк (Тернопіль),
В.М. Козько (Харків),
А.І. Комарова (Тернопіль),
А. Лайшконіс (Каунас, Литва),
В. Маґдзік (Варшава, Польща),
В.П. Малий (Харків),
В.І. Матяш (Київ),
А.І. Мостюк (Львів),
Е.І. Мусабаєв (Ташкент, Узбекистан),
І.І. Незгода (Вінниця),
Є.В. Нікітін (Одеса),
Г.К. Палій (Вінниця),
В.І. Покровський (Москва, Росія),
Ж.О. Ребенок (Мінськ, Білорусь),
А.О. Руденко (Київ),
Е. Савов (Софія, Болгарія),
М.С. Сурєменко (Дніпропетровськ),
М.Б. Тітов (Львів),
В.М. Фролов (Луганськ),
Л.А. Ходак (Харків),
В.П. Ширококов (Київ).

Науково-практичний медичний журнал

Виходить з 1995 року
щоквартально

Свідцтво про державну реєстрацію КВ № 1059,
видане державним комітетом України у спра-
вах видавництв, поліграфії та книгорозповсю-
дження 11.11.1994 р.

Відповідно до постанови президії ВАК України
від 9.06.99 р. № 1-05/7 журнал «Інфекційні хво-
роби» повторно внесений до переліку фахо-
вих видань, в яких можуть публікуватися ре-
зультати дисертаційних робіт на здобуття нау-
кових ступенів кандидата і доктора наук у
галузі медицини та біології

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал
«Інфекційні хвороби».
Медуніверситет.
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Тел.: (0352) 52-47-25.
E-mail: infecdis@ukr.net

Розповсюдження журналу
за передплатою.

Одержувач платежу Тернопільський
державний медичний університет;
код 02010830;
р/р 35224001000151 в
УДК в Тернопільській області;
МФО 838012.

Дизайн, верстка Ярослав Теслюк
Друк видавництво «УКРМЕДКНИГА»
Майдан Волі, 1
46001, м. Тернопіль,
УКРАЇНА

Видання журналу рекомендоване
вченою радою Тернопільського
державного медичного університету
ім. І.Я. Горбачевського
(протокол № 8 від 24.11.2009 р.).

Підписано до друку 27.11.2009 р.

За зміст рекламних матеріалів
відповідальність несе рекламодавець.
При передруці або відтворенні повністю
чи частково матеріалів журналу
«ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
посилання на журнал обов'язкове.

ЗМІСТ

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Андрейчин М.А., Копча В.С. (Тернопіль)

Проблема грипу А/Н1N1: минуле і сучасність

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ковальчук Л.Я., Андрейчин М.А., Кашуба М.О., Дністрян І.С., Панічев В.О., Йовко І.Г., Цяпа Н.В., Сверстюк В.В., Демет'єва Л.Я. (Тернопіль)

Особливості епідемічного процесу при грипі та інших гострих респіраторних вірусних інфекціях в Тернопільській області у 2009 році

Волосовець О.П., Васильєва Н.А., Дністрян С.С., Демет'єва Л.Я., Павельєва М.М., Драбчук Л.Г., Єжова І.Д., Козак Д.В., Ішчук І.С. (Київ, Тернопіль)

Епідемія грипу 2009 р. у західному регіоні України: вікові аспекти, етіологічна структура

Ковальчук Л.Я., Яшан О.І., Господарський І.Я., Лазарчук О.В., П'ятковський Т.І. (Тернопіль)

Особливості лабораторної діагностики грипу в умовах епідемії ГРВІ в західному регіоні України протягом жовтня-листопада 2009 року

Дикий Б.М., Нікіфорова Т.О., Матейко Г.Б., Остяк Р.С. (Івано-Франківськ)

Особливості перебігу грипу в Івано-Франківській області

Боднар Я.Я., Дацко Т.В., Волошин В.Д., Головата Т.К., Орел Ю.М., Фурдела М.Я., Боднар Л.П., Москальчук Є.Ю., Франчук Н.Г. (Тернопіль)

Патоморфологія грипу А/Н1N1 2009 року в Тернопільській області

Ониськів Б.О., Голяченко О.М., Шульгай А.Г. (Тернопіль)

Епідемія грипу на Тернопільщині (медико-статистичні аспекти)

Марценюк В.П., Цяпа Н.В., Кашуба М.О. (Тернопіль)
Інформаційно-статистичний підхід до моделювання розповсюдження інфекційного захворювання на прикладі епідемії ГРЗ в період жовтень-листопад 2009 року в Тернопільській області

Швед М.І., Боб А.О., Боднар Л.П., Геряк С.М., Мазур Л.П. (Тернопіль)

Особливості перебігу та лікування вірусно-бактерійних пневмоній в умовах епідемії респіраторно-вірусних інфекцій та грипу

CONTENTS

EDITORIAL

Andreychyn M.A., Kopcha V.S. (Ternopil)

Flu A/H1N1 Problems: the Past and Present History

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Kovalchuk L.Ya., Andreychyn M.A., Kashuba M.O., Dnistryan I.S., Panichev V.O., Yovko I.H., Tsyapa N.V., Sverstyuk V.V., Dementyeva L.Ya. (Ternopil)

Peculiarities of Epidemics in Grippe and Other Acute Viral Respiratory Infections in Ternopil Region in 2009

Volosovets O.P., Vasylyeva N.A., Dnistryan S.S., Dementyeva L.Ya., Pavelyeva M.M., Drabchuk L.H., Yezhova I.D., Kozak D.V., Ishchuk I.S. (Kyiv, Ternopil)

Epidemy of Flu in 2009 in Western Region of Ukraine: Age Aspects, Etiologic Structure

Kovalchuk L.Ya., Yashan O.I., Hospodarsky I.Ya., Lazarchuk O.V., Pyatkovsky T.I. (Ternopil)

Peculiarities of the Laboratory Diagnostics of the Flu During Epidemics of the Acute Viral Respiratory Infection in Western Ukraine in October-November 2009

Dyky B.M., Nikiforova T.O., Mateyko H.B., Ostyak R.S. (Ivano-Frankivsk)

Peculiarities of Clinical Course of Flu in Ivano-Frankivsk Region

Bodnar Ya.Ya., Datsko T.V., Voloshyn V.D., Holovata T.K., Orel Yu.M., Furdela M.Ya., Bodnar L.P., Moskalchuk Ye.Yu., Franchuk N.H. (Ternopil)

Pathomorphology of the A/H1N1 Flu in Ternopil Region in 2009

Onyskiv B.O., Holyachenko O.M., Shulhay A.H. (Ternopil)

The Epidemic of Influenza in Ternopil (Medical-Statistical Aspects)

Martsenyuk V.P., Tsyapa N.V., Kashuba M.O. (Ternopil)
Informational-Statistical Approach to Modelling of Spreading of Infectious Disease Using Example of Acute Respiratory Disease Epidemic During October-November 2009 in Ternopil Region

Shved M.I., Bob A.O., Bodnar L.P., Heryak S.M., Mazur L.P. (Ternopil)

The Course Peculiarities and the Treatment of the Viral and Bacterial Pneumonias in the Epidemics of Respiratory and Viral Infections and Grippe

ЗМІСТ

Господарський І.Я., Яшан О.І., Панічев В.О., Гришук Л.А., Господарська Х.О., Шпікула Н.Г. (Тернопіль)
Клініко-імунологічні особливості перебігу вірусно-бактерійних пневмоній в умовах пандемії грипу А/Н1N1/Каліфорнія

64

Гришук Л.А., Яшан О.І., Боб А.О., Шведова Л.Ф. (Тернопіль)

Випадки вірусно-бактерійної пневмонії в період епідемічної ситуації з ГРВІ та грипу в Тернопільській області

68

Андрейчин Ю.М., Руда Н.С. (Тернопіль)

Синусити як ускладнення гострої респіраторної вірусної інфекції

75

Ахтемійчук М.Ю. (Чернівці)

Ефективність лаферобіону при аденовірусній інфекції

78

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Дзюблик І.В., Широбоков В.П., Климнюк С.І. (Київ, Тернопіль)

Віруси грипу людини та грип: сучасний погляд на етіопатогенез

82

Бондаренко А.М. (Кривий Ріг, Дніпропетровської обл.)
Грип А/Н1N1 – реалії та «особливості»

96

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

Андрейчин М.А., Малий В.П. (Тернопіль, Харків)
Пандемічний грип А/Н1N1/Каліфорнія

103

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Швед М.І. (Тернопіль)

Досвід організації роботи виїзних консультативно-лікувальних бригад Тернопільського державного медичного університету в період осінньої (2009 року) епідемії ГРВІ та грипу

131

Бойчук А.В., Кміта В.В., Франчук А.Ю., Жияєв М.І., Коптюх В.І., Шадріна В.С., Хлібовська О.І., Бегош Б.М., Сопель В.В., Сидорчук О.М., Семків А.Л. (Тернопіль)

Грип А/Н1N1/Каліфорнія та його ускладнення у вагітних: особливості лікування та перебігу

135

CONTENTS

Hospodarsky I.Ya., Yashan O.I., Panichev V.O., Hryshchuk L.A., Hospodarska Kh.O., Shpikula N.H. (Ternopil)
Clinical and Immunological Peculiarities of Viral-Bacterial Pneumonias Course in the Pandemy of Flu A/H1N1/California

Hryshchuk L.A., Yashan O.I., Bob A.O., Shvedova L.F. (Ternopil)

Clinical Cases of Viral-Bacterial Pneumonias During the Period of Epidemic Respiratory Infections and Flue in Ternopil Region

Andreychyn Yu.M., Ruda N.S. (Ternopil)

Sinusites as Complications of Acute Respiratory Viral Infection

Akhtemyychuk M.Yu. (Chernivtsi)

Efficiency of Laferobion for Adenoviral Infection

REVIEWS AND LECTURES

Dzyublyk I.V., Shyrobokov V.P., Klymnyuk S.I. (Kyiv, Ternopil)

Human Influenza Viruses and Flu: A Modern View on an Etiopathogenesis

Bondarenko A.M. (Kryvy Rih, Dnipropetrovsk region)
Grippe A/H1N1 – Realities and “Peculiarities”

MANUAL FOR PHYSICIANS

Andreychyn M.A., Maly V.P. (Ternopil, Kharkiv)
Pandemic Influenza A/H1N1/California

BRIEF REPORTS

Shved M.I. (Ternopil)

Experience of Workflow of Consultative-Treatment Groups of Ternopil Medical University During Lost Epidemy (2009) of Acute Respiratory Viral Infection and Influenza

Boychuk A.V., Kmita V.V., Franchuk A.Yu., Zhylyayev M.I., Koptyukh V.I., Shadrina V.S., Khlibovska O.I., Behosh B.M., Sopel V.V., Sydorchuk O.M., Semkiv A.L. (Ternopil)

Flu A/H1N1/California and Its Complications in Pregnant Women: Peculiarities of Treatment and Course

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

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

ПРОБЛЕМА ГРИПУ А/Н1Н1 КАЛІФОРНІЯ: МИНУЛЕ І СУЧАСНІСТЬ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського



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

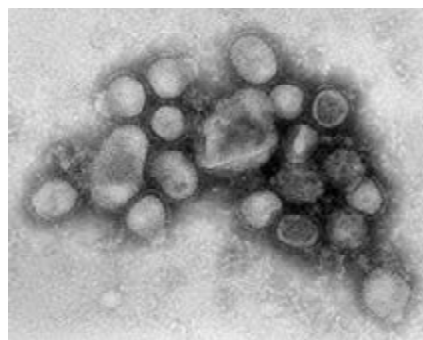
Ключові слова: грип А/Н1Н1, епідеміологія, патогенез, клініка, лікування.

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

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

Етіологія

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



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

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

Епізоотологія та епідеміологія

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

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

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

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

Поряд з вірусами свинячого грипу, як відзначалося, зазначені тварини можуть бути також інфіковані вірусами птишиного й сезонного грипу людини. Є вагомі припущення, що свинячий вірус Н3N2 був принесений у популяцію свиней людьми. Можливі випадки, коли свині інфікуються одночасно більш ніж одним вірусом, що дозволяє генам цих вірусів змішуватися. Це може призводити до появи вірусу грипу, що містить гени з різних джерел – так званого «химерного» вірусу. Таким чином, новий вірус свинячого грипу – реасортант і комбінує генетичний матеріал грипу свиней, птахів і людини.

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

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

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

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

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

Даних про передачу цієї хвороби людям у результаті вживання в їжу ретельно обробленого й приготовленого м'яса або інших продуктів свинини немає, хоча спалахи хвороби серед свиней мали місце у різних регіонах. Вірус «свинячого грипу» гине під час готування їжі при температурі 70 °С, відповідно до загальних рекомендацій готування свинини та інших видів м'яса.

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Грип A/H1N1/Каліфорнія більше заразний, ніж сезонний. Коефіцієнт інфікування сезонним грипом серед осіб, які мали контакти з хворими людьми (*secondary attack rate*), варіює від 5 до 15 %. Аналогічний коефіцієнт стосовно нового H1N1 оцінюється в цей час у межах від 22 до 33 %. Вчені стурбовані змінами, які можуть мати місце в міру поширення вірусу в південну півкулю й зіткнення із циркулюючими в цей час вірусами серед людей, коли у цій півкулі починається звичайний сезон грипу.

Вивчення випадків грипу свиней дає підставу думати, що вірус грипу A/H1N1, який передається від людини до людини, може бути віднесений до вперше виниклих. Про це свідчить, зокрема, той факт, що раніше він не траплявся в Північній Америці.

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

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

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

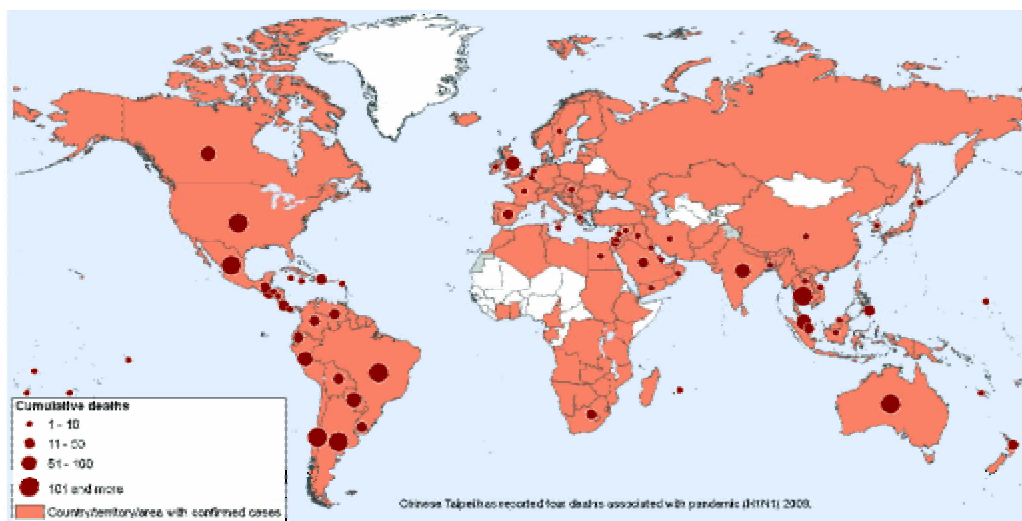
Навіть такий пандемічний вірус, що у початковій стадії викликає легкі симптоми у людей,

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

У двох найбільших і найкраще документально зареєстрованих епідеміях хвороби – у Мексиці й США – більше уражена молода вікова група населення порівняно із сезонними епідеміями грипу. Незважаючи на те, що випадки захворювання підтверджені у всіх вікових групах, від дітей грудного віку до людей похилого віку, молодий вік пацієнтів з тяжкими й смертельними інфекціями є разючою особливістю цих ранніх спалахів хвороби. Таку ж тенденцію демонструє і епідемія грипу A/H1N1 в Україні.

Як це було

Грип типу A/H1N1 (або як його називають в різних країнах – «свинячий грип», «мексиканка», на зразок «іспанки», «Каліфорнія 04/2009») започаткував свою ходу світом на початку весни (березень, квітень) 2009 р. з Мехіко (регіон Мексики), спочатку уразивши величезні території Південної і Північної Америки, передусім Південну Каліфорнію і округ Гвадалупе (штат Техас), а до кінця 2009 р. охопив практично усі регіони світу (мал. 2).



Мал. 2. Пандемія грипу A/H1N1: захворюваність і смертність станом на 6 вересня 2009 р. [4].

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Інші пандемії грипу

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

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

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

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

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

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

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

Таблиця 1

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

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

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

Пандемія грипу А/Н1N1 2009

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

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

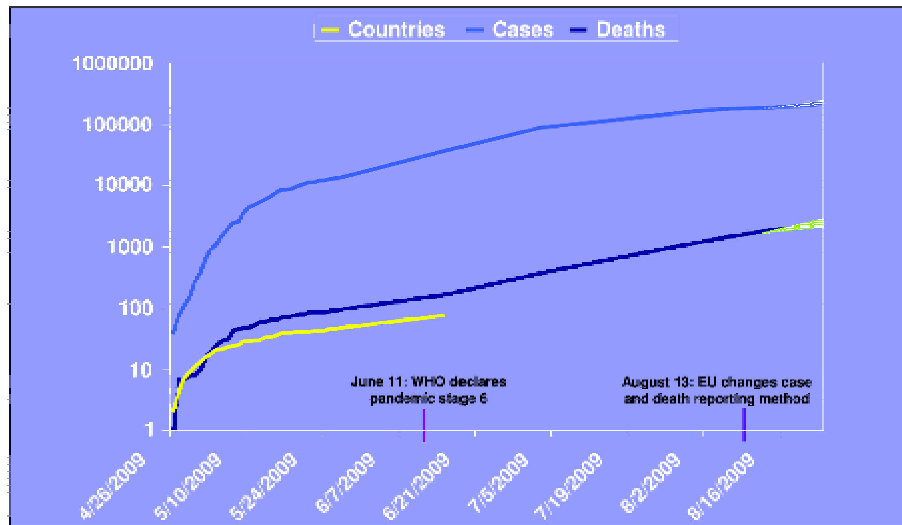
У цілому цей грип перебігає за класичним сценарієм, частота ускладнень і смертей (частіше

внаслідок пневмонії) не перевищує середні показники при сезонному грипі.

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

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

- аналіз багатьох осередків показує, що пандемічний штам вірусу H1N1 швидко розповсюдився по всьому світу і зараз є домінуючим в структурі захворюваності грипом;
- вірус неминуче розповсюджуватиметься в подальші місяці до повного охоплення всієї сприйнятливої популяції;
- генетичний аналіз вірусу продемонстрував майже повну ідентичність збудника в різних осередках; при цьому не виявлено ознак підвищення вірулентності вірусу або летальності від нього;



Мал. 3. Динаміка поширення вірусу грипу A/H1N1 у світі у квітні-серпні 2009 р. [12].

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

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

- як і раніше, проти пандемічного штаму H1N1 ефективними залишаються озелтамівір і занамівір, до яких чутлива більшість варіантів штаму; ВООЗ не рекомендує ніяких інших протівірусних препаратів для профілактики і лікування цього грипу;

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

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

Модифікація генної структури вірусу A/H1N1

Сучасні дослідження показали, що генна структура нового вірусу A/H1N1 є складною. Він містить: гени вірусу свинячого грипу, що уражають свиней Північної Америки; гени вірусу свинячого грипу, що уражають свиней Європи й Азії; гени вірусу пташиного грипу; гени вірусу людського грипу.

Свині почали брати участь у грипозній епопеї з 1918 р. Саме в цей час з'явилися повідомлення ветеринарів і фермерів про захворювання худоби, хоча перші наукові підтвердження датуються 1930 роком. Грип свиней залишався винятково північноамериканським захворюванням аж до 1976 р. Однієї партії худоби, привезеної із США до Італії, було достатньо, щоб розповсюдити «класичний» штам H1N1. У 1979 р. цей штам в Європі був повністю витиснений новим, теж H1N1, але вже не людського, а качиного походження. Те ж саме відбулося і в Китаї.

Наступною віхою, що зумовила весняну пандемію «свинячого грипу» цього року, стала поява «трикомпонентного» вірусу в 1998 р. у Північній Америці. П'ять сегментів він отримав від «класичного» північноамериканського свинячого грипу, а гени ферменту полімерази – від людей і птахів. Вірус A/H1N1 (Каліфорнія) став четвертим поколінням нащадків «іспанки». Генетичний аналіз показав, що цей штам утворився за рахунок об'єднання двох «родів»: шести сегментів з вищезгаданого «трикомпонентного» вірусу і двох сегментів євразійського грипу свиней. Таким чи-

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

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

Отже, європейський вірус одержав гени від вірусу грипу птахів в 1979 р., а американський в 1995 р. одержав генетичні елементи й людсько-го, 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 A/H1N1 зумовлений схрещуванням між двома свинячими вірусами.

ВООЗ оприлюднила посібник для лабораторій грипу й представила нові дані про послідовності вірусних генів і їхньої довжини реасортантного нового вірусу грипу A/H1N1 (ізолят – A/California/04/2009): HA, NA, M, PB1, PB2, PA, NP, NS. Ці дані свідчать про формування нового пандемічного варіанту вірусу й створення практично загальної уразливості цією інфекцією.

Стає зрозумілим, що пандемічні варіанти вірусу грипу виникають за допомогою як мінімум двох механізмів:

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

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

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

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

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

Грип і суспільство: соціально-економічні наслідки

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

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

Президент США Барак Обама 24 жовтня 2009 р. оголосив надзвичайне положення у зв'язку з грипом A/H1N1. Як повідомляють представники Білого дому, Обама підписав відповідний акт, в якому мовиться, що грип A/H1N1 є національною загрозою для США.

Ситуація в Україні

2 червня 2009 р. в Україні був підтверджений перший випадок захворювання свинячим грипом A/H1N1 у 24-річного громадянина України, який прибув до Києва із США (транзитом через Париж).

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

30 жовтня 2009 р. міністр охорони здоров'я України Василь Князевич повідомив, що на Україні почалася епідемія каліфорнійського грипу A/H1N1. Того ж дня прем'єр-міністр Юлія Тимошенко оголосила про те, що в дев'яти областях на заході країни через розповсюдження грипу, зокрема «свинячого», і ГРВІ на три тижні введена заборона проведення масових заходів, на території України всі вищі навчальні заклади і школи закриті на карантин.

В Україні з початку епідемії на кінець листопада на грип і ГРВІ захворіло понад 1,8 млн осіб, госпіталізовано більше 100 тис. людей. Від грипу і ГРВІ померло понад 400 осіб. Підтверджено майже 100 випадків захворювання на грип A/H1N1, з них 16,5 % – з летальним вислідом. Епідпоріг перевищений в 22 областях України з 27 територіальних одиниць.

Патогенез

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

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

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

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

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

Отже, вірус грипу має:

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

Вазоспастична й імуносупресивна дія вірусу грипу зумовлюють можливість приєднання вторинної інфекції, зокрема в дихальній системі – грип «відчиняє двері» вторинній мікрофлорі. Запальний процес у легенях з розвитком пневмонії, що досить часто реєструється у хворих на грип A/H1N1, може бути обумовлений приєднанням бактерійної флори, в основному стафілококів. Небезпека поєднання вірусу грипу й *S. aureus* пов'язана з тим, що останній у процесі репродукції виділяє серинові протеази, за допомогою яких забезпечується безперешкодне протеолітичне дозрівання віріонів вірусу грипу. Стафілококова пневмонія перебігає вкрай тяжко, хворі можуть загинути в дуже ранній термін хвороби.

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

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

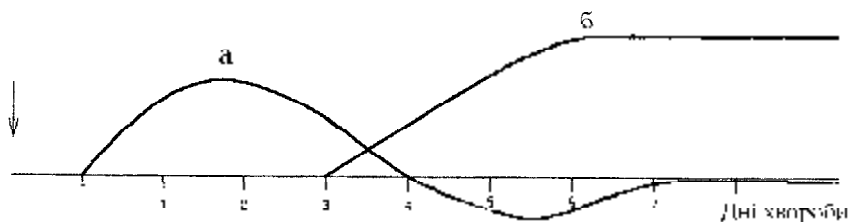
Інкубаційний період становить від 24 до 48 год, зрідка – 4-7 діб.

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

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

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



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

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

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

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

Діагностика

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

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

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

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

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

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

Лікування

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

відрізняється від лікування так званого «сезонного» грипу.

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

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

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

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

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

На сьогодні існує лише одна група етіотропних препаратів, ефективних проти «свинячого грипу», — це інгібітори нейрамінідази 2-го покоління — озелтамівір (таміфлю) або занамівір (реленза) [15]. Зараз проходить багатоцентрове плацебоконтрольоване клінічне випробування, у якому бере участь і наша клініка, новітній противірусний засіб для внутрішньовенного введення — перамівір. Усі ці препарати допомагають, якщо вони призначені людям, які перебували в контакті з хворими до появи перших симптомів або у першу добу від початку захворювання. Пізніше їх ефективність практично з кожною годиною прогресивно знижується, оскільки період інфікування вірусом чутливих до нього клітин становить всього декілька годин (в середньому не більше 40 год), після чого уражені клітини гинуть, а вірусемія така ж швидкоплинна і короткочасна.

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

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

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

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

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

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

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

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

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

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

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

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

Профілактика

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Протипоказання до вакцинації від грипу:

- гостре захворювання або загострення хронічного захворювання в день вакцинації;
- алергія на білок курячих яєць;
- алергічні реакції на інші компоненти препарату;
- тяжкі алергічні реакції на попереднє щеплення конкретним препаратом.

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

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

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

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

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

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

ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

На сьогодні альтернативи вакцинації немає. Тож слід щепити від сезонного грипу передусім представників так званої групи ризику (медпрацівників, вагітних, дітей, осіб, які мають хронічні недуги), а також усіх бажаючих.

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

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

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

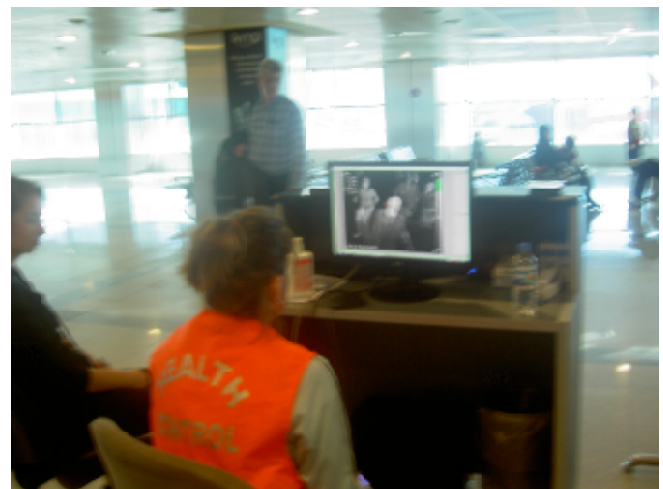
Первинна неспецифічна профілактика спрямована на запобігання попаданню вірусу в організм і на посилення неспецифічної імунної відповіді для уникнення розвитку захворювання.

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

Рекомендується ретельно і достатньо часто мити руки з милом або дезінфікуючими розчинами на спиртній основі. Експерти ВООЗ згодні з тим, що миття рук може сприяти запобіганню вірусних інфекцій, зокрема звичайного і свинячого грипу. Як показало дослідження, невеликі крапельки, що містять вірус, можуть затриматися на стільниці, те-

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

Нині проводиться щоденний моніторинг епідемічної ситуації у світі щодо грипу Н1N1. В аеропортах здійснюється контроль (з термометрією) за станом здоров'я громадян, які в'їжджають у країну з неблагополучних за грипом Н1N1 країн (мал. 5). При виявленні осіб з ознаками захворювання проводиться їх госпіталізація і лабораторне обстеження для уточнення діагнозу.



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

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

Література

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

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

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

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

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

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

11. Preparing for the second wave: lessons from current outbreaks: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html

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

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

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

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

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

16. Global Alert and Response (GAR): http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/travel/en/index.html

FLU A/H1N1 PROBLEMS: THE PAST AND PRESENT HISTORY

M.A. Andreychyn, V.S. Kopcha

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

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

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

© Колектив авторів, 2009

УДК 616.921.5-036.22+616.2-022.6 "2009" (477.84)

**Л.Я. Ковальчук, М.А. Андрейчин, М.О. Кашуба, С.С. Дністрян, В.О. Панічев,
І.Г. Йовко, Н.В. Цяпа, В.В. Сверстюк, Л.Я. Дементьєва**

ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ПРИ ГРИПІ ТА ІНШИХ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЯХ У ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ У 2009 РОЦІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільська обласна санепідемстанція, Тернопільська міська санепідемстанція

Епідеміологічними та лабораторними дослідженнями встановлено, що епідемія грипу у Тернопільській області у жовтні-листопаді 2009 року є поліетіологічною і викликана сукупною дією гострих респіраторних вірусних інфекцій, у тому числі грипу А та грипу А/Н1 N1/ Каліфорнія. Особливостями епідемії було швидке зростання епідемічного процесу, викликане високою міграцією населення, різким падінням температури повітря, невідповідністю частини населення до епідемії гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу і відсутністю необхідного епідемічного прошарку серед населення. Встановлено особливості перебігу гострих респіраторних вірусних інфекцій і грипу у різних груп населення та в окремих регіонах області.

Ключові слова: грип, гострі респіраторні вірусні інфекції, епідемічний процес.

Грип і гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) – найбільш масові респіраторні захворювання людства з притаманною для них особливістю до швидкого і широкого розповсюдження. Несприятливі медичні, соціальні та економічні фактори зумовлюють значні масштаби захворювання, породжують велику кількість супутніх ускладнень, призводять до серйозного впливу епідемії грипу на життя суспільства, в тому числі і до значних економічних втрат у народному господарстві.

На грип разом з іншими гострими респіраторними захворюваннями вірусної етіології припадає понад 75 % всіх випадків інфекційних захворювань. У роки епідемій цей показник зростає до 85-90 %. В 1983 році, наприклад, на грип та інші ГРЗ переохворіло більше 62 млн людей. Майже щороку епідемії грипу створюють соціальні переважання: дезорганізують ритм життя суспільства, нормальне функціонування основних ланок ме-

дичної служби, створюють істотні перешкоди в роботі більшості галузей народного господарства.

Нині грип є найпоширенішою інфекцією у світі і реєструється на всіх континентах. Особливістю цієї інфекції є неймовірна швидкість поширення – велике місто охоплюється захворюванням за 1,5-2 тижні, велика країна – за 3-4 тижні. Під час епідемічних спалахів хворіє до 30-50 % населення ураженого регіону, що призводить до великих економічних збитків. На грип хворіють у "найспокійніші" роки близько 30 млн людей. На сьогодні грип залишається неконтрольованою і малолікерованою інфекцією. Показник смертності від неускладненого грипу невисокий і становить 0,01-0,2 %, але він різко збільшується у разі виникнення грипу в літніх і ослаблених людей, особливо у тих, хто має хронічні захворювання серця, легень, у малолітніх дітей. Під час епідемії грипу завжди збільшується летальність від серцево-судинних, легеневих захворювань. Підраховано, що неускладнений грип та інші ГРВІ забирають у людини не менше 1 року життя [1, 2].

Щоб запобігти раптовому спалаху захворювань на грип, необхідний постійний контроль за епідемічним процесом. Це досягається створенням практично в кожній країні національних центрів з вивчення грипу. Координують цю роботу міжнародні центри, що потребує додаткових великих затрат коштів. Але навіть це не гарантує від несподіванок, тому що прогнози щодо грипу справджуються не завжди, особливо в останні роки.

Виявлені останнім часом нові властивості збудників грипу – здатність обмінюватися генетичною інформацією зі збудниками грипу тварин і птахів, здатність тривалий час зберігатися в організмі людини після одужання і навіть, як гадають, бути

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

одним із можливих факторів розвитку в людини повільних інфекцій – посилюють значущість цієї проблеми і необхідність подальшого вивчення грипу [3, 4].

Матеріали і методи

Статистичними дослідженнями охоплено популяцію з 36 823 осіб. Проведено аналіз захворюваності населення області на ГРВІ та грип, госпіталізації осіб з пневмонією вірусної етіології і смертності від грипу та його ускладнень. Дослідження проводились із застосуванням методів медичної статистики та комп'ютерного програмного забезпечення для обробки статистичних матеріалів (*Neural Networks, Statistica 6,0, SPSS 10, EXCEL*) [5-8].

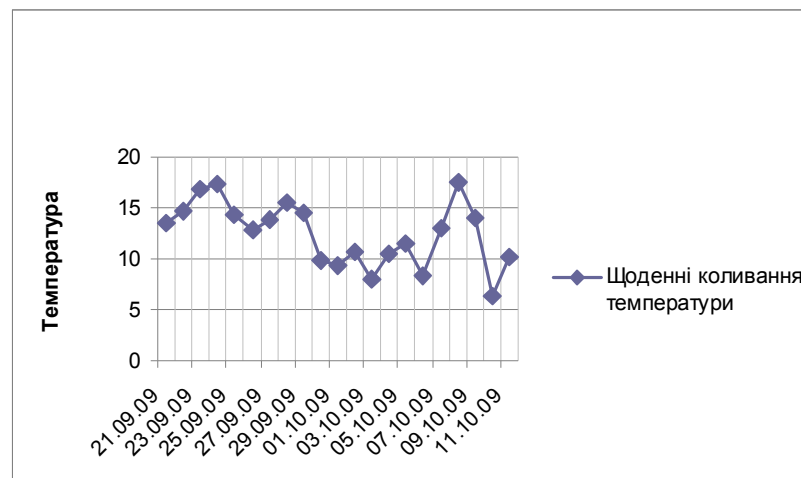
Результати досліджень та їх обговорення

Для гігієністів і епідеміологів звичною є ситуація, коли з настанням осені на Тернопільщині спостерігається зростання гострих респіраторних вірусних інфекцій та грипу. Як правило, це пояснюють зниженням температури повітря та зростанням вологості до сприятливої для поширення інфекції повітряно-крапельним шляхом. Одним із факторів, які активно сприяють поширенню ГРВІ у Тернопільській області, є та обставина, що значна частина населення активно мігрує в інші регіони та за кордон. Важливим також є те, що Тернопільська область посідає третю сходинку серед областей України за кількістю студентів на 100 000 населення. Лише у вищих навчальних закладах м. Тернополя навчається 36 936 студентів, що складає близько 17 % населення міста. Близько 70 % студентів – мешканці районів Тернопільської області, які систематично мігрують у межах об-

ласті. Тобто в регіоні існують сприятливі умови для розповсюдження ГРВІ та грипу. Однак все це повністю не пояснює цюгорічний інтенсивний спалах перебігу ГРВІ та важкість їх перебігу.

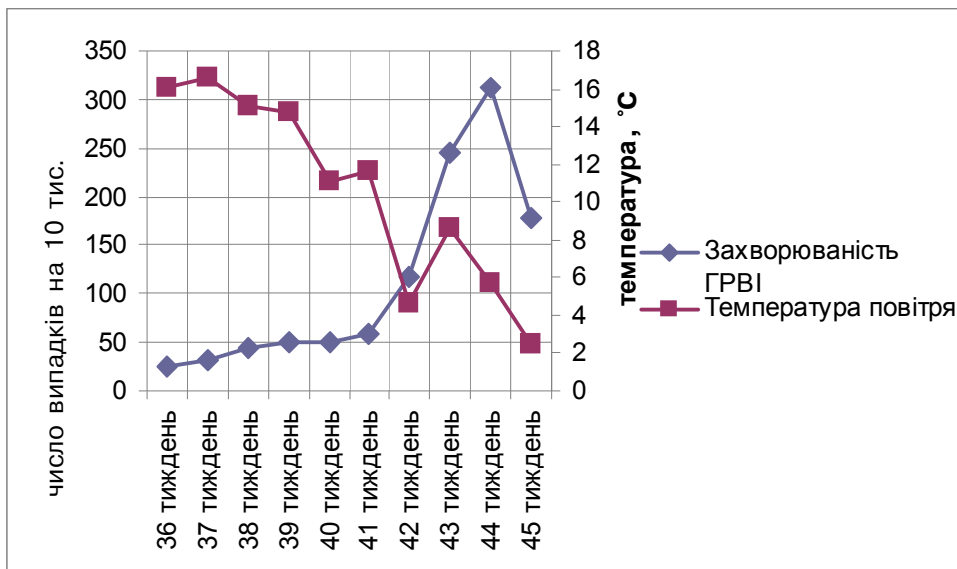
Додатковим пусковим механізмом інтенсивного розповсюдження цих захворювань саме на території Тернопільської області, на нашу думку, були погодні умови в західному регіоні. Так, у жовтні спостерігались різкі коливання температури повітря протягом не лише кількох днів, але й протягом однієї доби. Температура повітря в деякі дні протягом доби коливалась у межах від -1° до $+19^{\circ}\text{C}$. Максимальні значення температури повітря вдень 12 жовтня (початок 42-го тижня) сягали $+15^{\circ}\text{C}$, а вже з 13 жовтня відбулось різке зниження температури до $+5^{\circ}\text{C}$ (мал. 1). Протягом двох тижнів у західному регіоні спостерігались дуже низькі температури порівняно з іншими регіонами України. Середньодобова температура не перевищувала $+2$ – $+3^{\circ}\text{C}$. При цьому спостерігалась висока вологість повітря та часті опади.

З початку вересня у м. Тернополі (мал. 3) відмічалось поступове зростання захворюваності на ГРВІ та наближення до епідемічного порогу. Все це створило підґрунтя для подальшого розвитку епідемічного процесу. Критичний момент настав на початку 42-го тижня у зв'язку з різким похолоданням у західному регіоні. Той факт, що саме в Тернопільській області розпочалась епідемія, яка поширилась і на інші західні регіони, очевидно, в деякій мірі пояснюється значною кількістю постійно мігруючої студентської молоді.



Мал. 1. Щоденні коливання температури повітря у Тернопільській області.

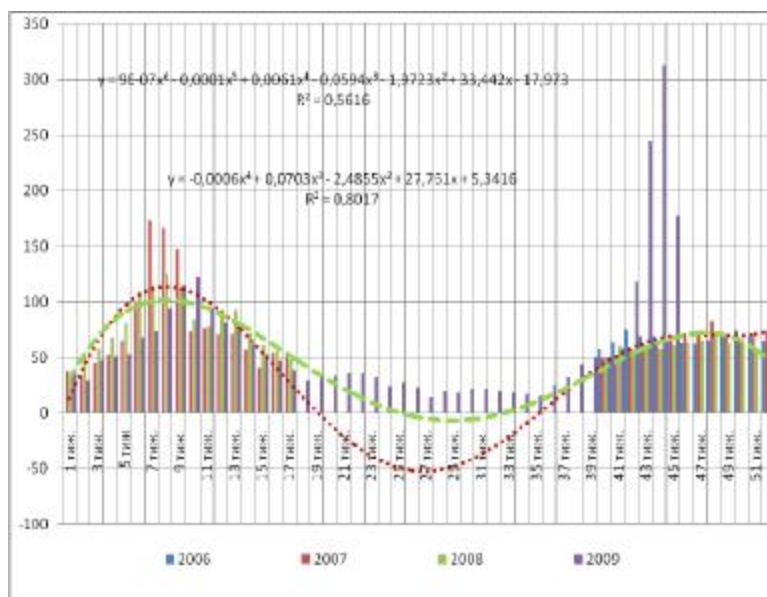
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 2. Тижневі коливання температури повітря у Тернопільській області та рівня захворюваності населення.

Епідемія ГРВІ у жовтні-листопаді 2009 р. у м. Тернополі має ряд своїх особливостей (мал. 3). Привертає увагу, що у попередні роки пік захворюваності на грип та інші ГРВІ припадав на січень-лютий. У 2009 р. зсувом на один місяць у лютому-березні теж відмічався підйом захворюваності на ГРВІ, але він був менш вираженим і пройшов непоміченим, як і та обставина, що в цей період в області була значна кількість пневмоній не завжди визначеної етіології. Як видно з ліній тренда (мал. 3), епідемічний процес минулих років мав

поліноміальну характеристику. Цьогорічна епідемія не має цієї залежності, що свідчить про її особливий перебіг. Цікава і наступна обставина. В теперішній епідемії при значній захворюваності відмічається незначна кількість сімейних осередків. Все це дає підстави висловити припущення, що сьогодні ми маємо справу із уже відомим для частини населення збудником. Не виключено, що попереднє знайомство відбулось у лютому-березні, але об'єктивних даних для підтвердження припущення у нас немає.

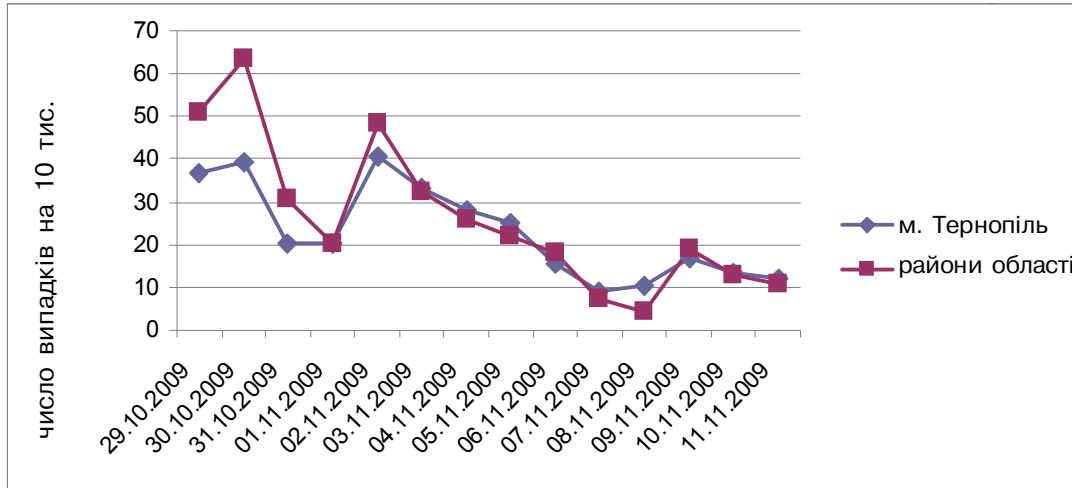


Мал. 3. Щотижнева захворюваність на грип та інші ГРВІ у м. Тернополі у 2005-2009 рр., на 10 тис. населення.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширення захворюваності на ГРВІ у м. Тернополі та районах області мало спільні тенденції,

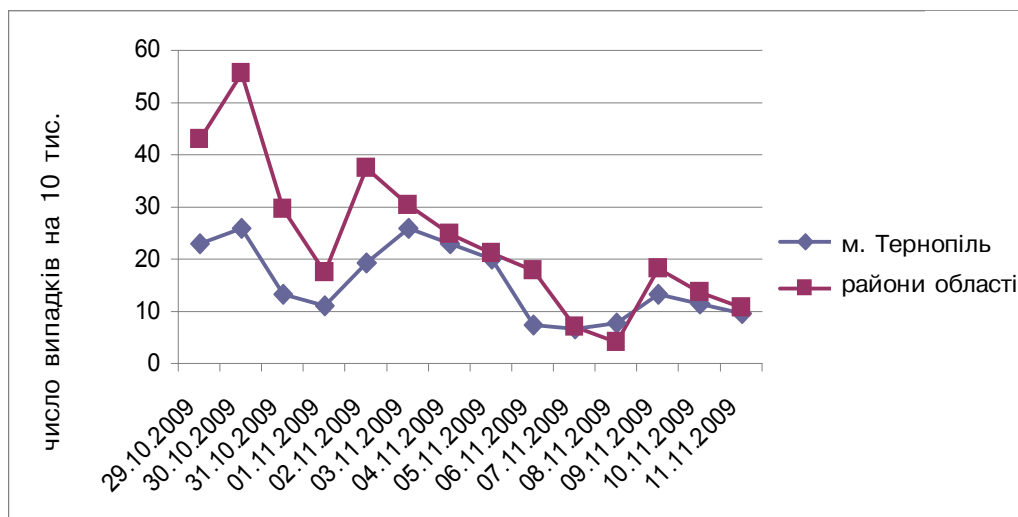
однак у різних вікових групах воно відбувалось по-різному (мал. 4).



Мал. 4. Захворюваність на грип та інші ГРВІ у всього населення (дорослі та діти) м. Тернополя та у районах Тернопільської області

Як видно з малюнку 5, у перші доби спалаху епідемії рівень захворюваності у м. Тернополі був значно вищий, в тому числі і серед дорослого населення. Це, можливо, свідчить про те, що умови для розвитку епідемії на початку у м. Тернополі були сприятливіші. Очевидно, не останню роль у

цьому відігравало те, що густина населення на одиницю площі у місті значно вища, ніж у районних центрах, а інфраструктура міста та характер життєдіяльності населення суттєво відрізняються. Однак, як видно з графіка, ці обставини мало впливають на процес затухання епідемії.

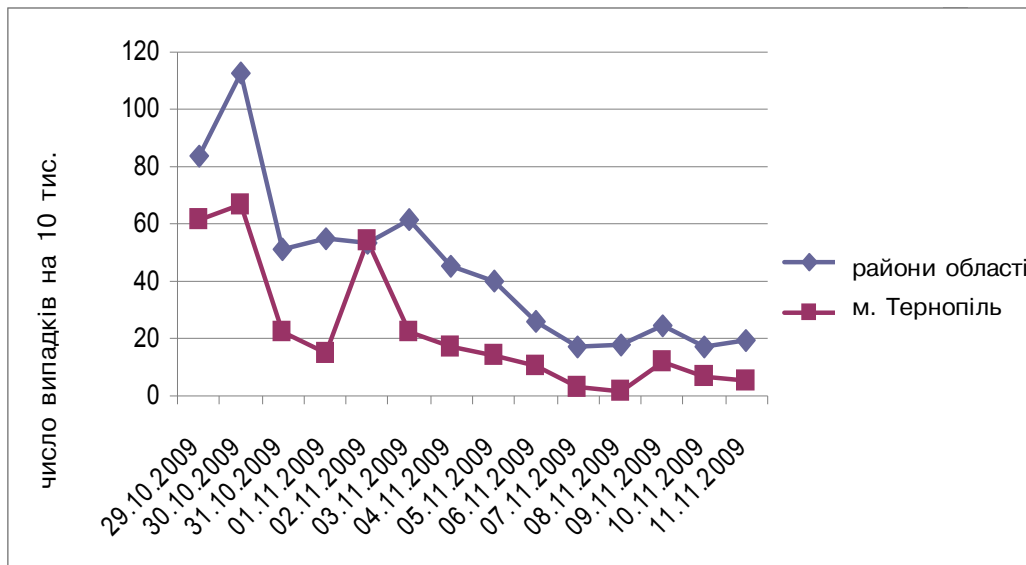


Мал. 5. Захворюваність на ГРВІ та грип у дорослого населення у м. Тернополі та районах Тернопільської області.

Другою відмінністю поширення ГРВІ в м. Тернополі та районах Тернопільської області є те, що в цілому рівень захворюваності серед дітей віком

7-14 років та школярів у районах області значно вищий, ніж у м. Тернополі (мал. 6).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

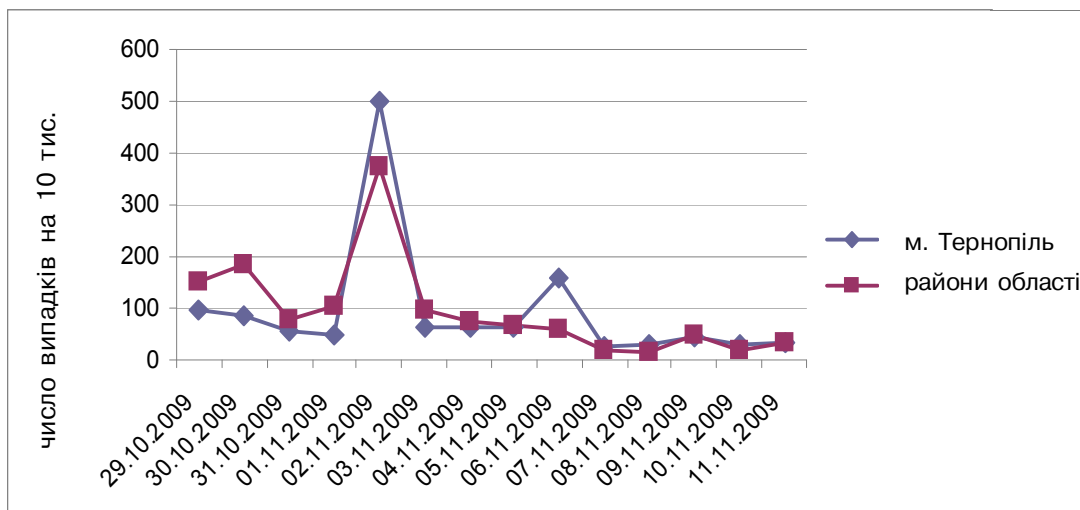


Мал. 6. Захворюваність на грип та інші ГРВІ серед дітей віком 7-14 років у м. Тернополі та районах області.

Водночас серед дітей дошкільного віку, включаючи навіть такі вікові групи, як 0-2 роки, така відмінність не спостерігається. Пояснення цієї особливості полягає в тому, що припинення занять у школах районів у зв'язку із введенням карантину відбулось на 8-10 днів пізніше, що забез-

печувало високу частоту контактів протягом тривалого часу і відповідно сприяло зростанню захворюваності (мал. 7).

Дослідження показали, що рівень захворюваності школярів у районах області виявився у цей період у 2,4 раза вищим, ніж в м. Тернополі (мал. 8).

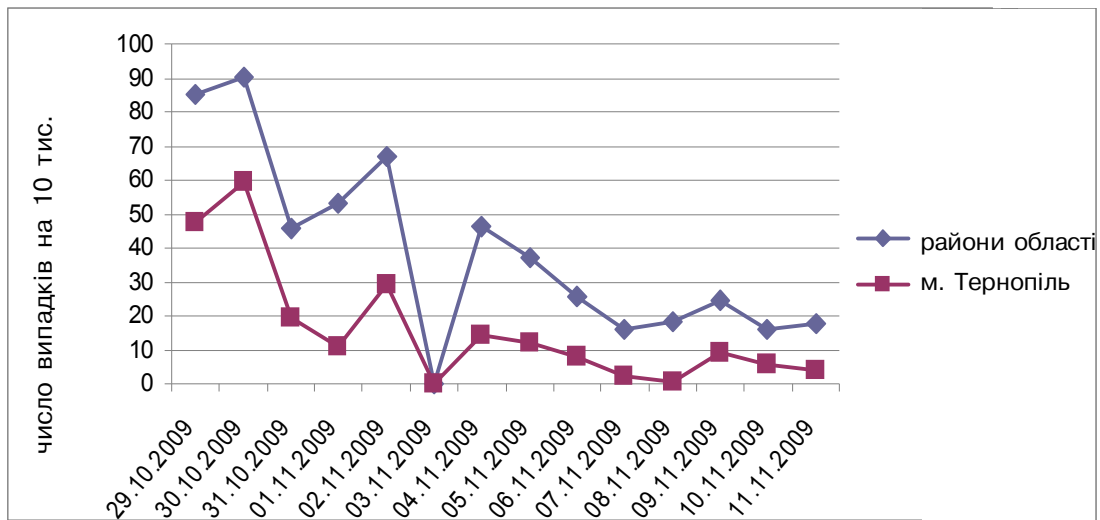


Мал. 7. Захворюваність на ГРВІ та грип серед дітей віком 0-2 роки у м. Тернополі та районах області.

Характерним також є те, що на початку епідемії рівень захворюваності дітей був значно вищий, ніж дорослих. Однак в подальшому ці показники вирівнялись (мал. 9). Очевидно, останнє дозволяє висловити припущення, що особливих

відмінностей в сприйнятливості цих груп до захворювання немає. (Про створення у дітей значного епідемічного прошарку немає підстав стверджувати, оскільки діти, які перехворіли, складають незначний відсоток дитячого населення

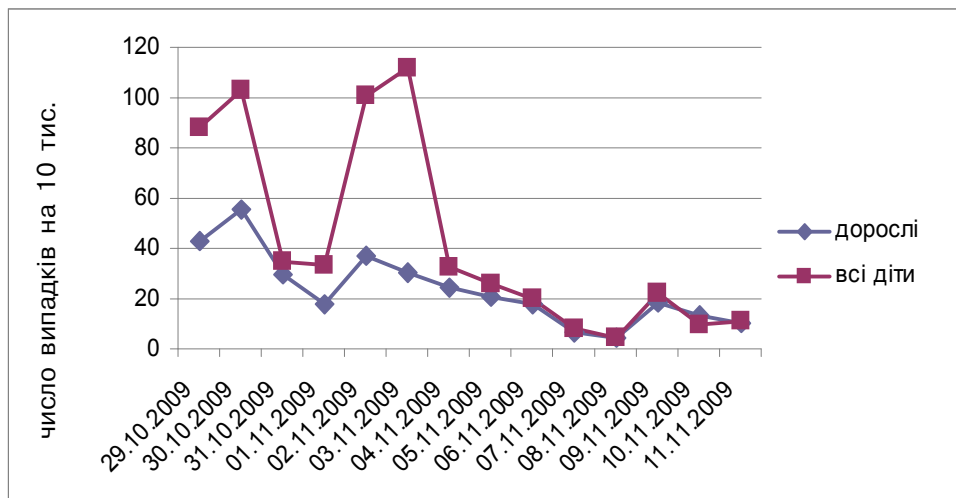
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 8. Захворюваність на грип та інші ГРВІ серед дітей шкільного віку у м. Тернополі та районах області.

області). Вищий рівень захворюваності дітей на початку епідемії є свідченням значної кількості контактів за відсутності елементарних навиків

гігієни. (Характерним є спостереження, що при введенні маскового режиму останнього дотримувалось в основному доросле населення).



Мал. 9. Динаміка захворюваності на грип та інші ГРВІ серед дітей та дорослих у Тернопільській області.

Очевидно, що введення карантинного режиму є вирішальним профілактичним заходом щодо подолання епідемії, особливо серед дитячого населення.

Привертає увагу ще одна обставина. Нами було проведено статистичні дослідження з метою виявлення кореляції між рівнем захворюваності на грип та інші ГРВІ і частотою госпіталізації хворих. Оскільки процес зростання епідемії на момент

дослідження мав лінійний характер, коефіцієнт кореляції визначався за Пірсоном. Як показав попередній аналіз, у тяжких випадках з моменту захворювання до моменту госпіталізації проходить від 2 до 4 діб. У зв'язку з цим нами було зроблено зсув по датах на зазначену вище кількість днів показників захворюваності відносно дат госпіталізації. Виявилось, що кореляція є низькою та недостовірною і коливається в межах 0,7-0,3. Оче-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

видно, існує додатковий чинник, який суттєво впливає на силу зв'язку між темпами зростання рівня захворюваності на грип та інші ГРВІ і рівня госпіталізації. Можна припустити, що зростання захворюваності відбувається також за рахунок хворих, які не були госпіталізовані. Разом з тим, зростання відсотка госпіталізованих серед тих, хто захворів, може бути непрямим свідченням зростання вірулентності збудника.

Остаточна відповідь на ці запитання можлива лише за наявності чіткої інформації про структуру ГРВІ, які циркулювали на території Тернопільської області на момент спалаху епідемії. Однак такі

дані можна отримати лише за наявності відповідної вірусологічної лабораторії.

Слід звернути увагу і на таку обставину. За даними ВООЗ, смертність від різних видів грипу коливається в межах від 0,1 до 0,8 випадків на 100 осіб, що захворіли. Рівень смертності у Тернопільській області станом на 13 листопада 2009 р. не перевищував 0,05 %. Тому є підстави для припущень, що значна частина захворювань (близько 50 %) припадає не на грип, а на інші гострі респіраторні вірусні інфекції. Ця думка підтверджується результатами лабораторних аналізів (табл. 1).

Таблиця 1

Результати лабораторних досліджень вірусологічної лабораторії обласної СЕС у період епідемії грипу (з 17 жовтня по 8 листопада 2009 р. включно)

Число	Разом МФА (+)	Грип А	Грип В	Парагрип	Респіраторно-синцинтіальна інфекція	Аденовірус
Абс.	206	58	11	96	28	13
%	100,0	28,2	5,3	46,6	13,6	6,3

Немає також остаточної думки і про те, з епідемією якого грипу зіткнулись на Тернопільщині. Аналіз секційного матеріалу (станом на 09.11.2009 р.) показав, що від грипу А/Н1N1/Каліфорнія померло 2 особи, від грипу А/Asw-/Hsw – 3 особи, від грипу В – 1 особа (за даними центральної СЕС та Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського). Очевидно, за умови достовірності лабораторних досліджень, слід думати про поліетіологію епідемії.

Нами було збудовано математичну модель множинної лінійної регресії з метою встановлення взаємозв'язку між рівнем захворюваності на грип та інші ГРВІ, госпіталізації і смертності:

$$A = 0,436 + (0,033 \cdot B) + (-0,350 \cdot C),$$

де А – рівень смертності;

В – рівень захворюваності;

С – кількість госпіталізованих.

З рівняння видно, що зростання кількості госпіталізованих зменшує частоту смертності серед них. Очевидно, це пояснюється тим, що зростання кількості госпіталізованих є наслідком зростання настороженості населення і відповідно своєчасності звертання за медичною допомогою, що, у свою чергу, зменшує важкість ускладнень.

В силу того, що перебіг будь-якого епідемічного процесу в цілому за весь його період не є лінійним процесом, ми дослідили нелінійні харак-

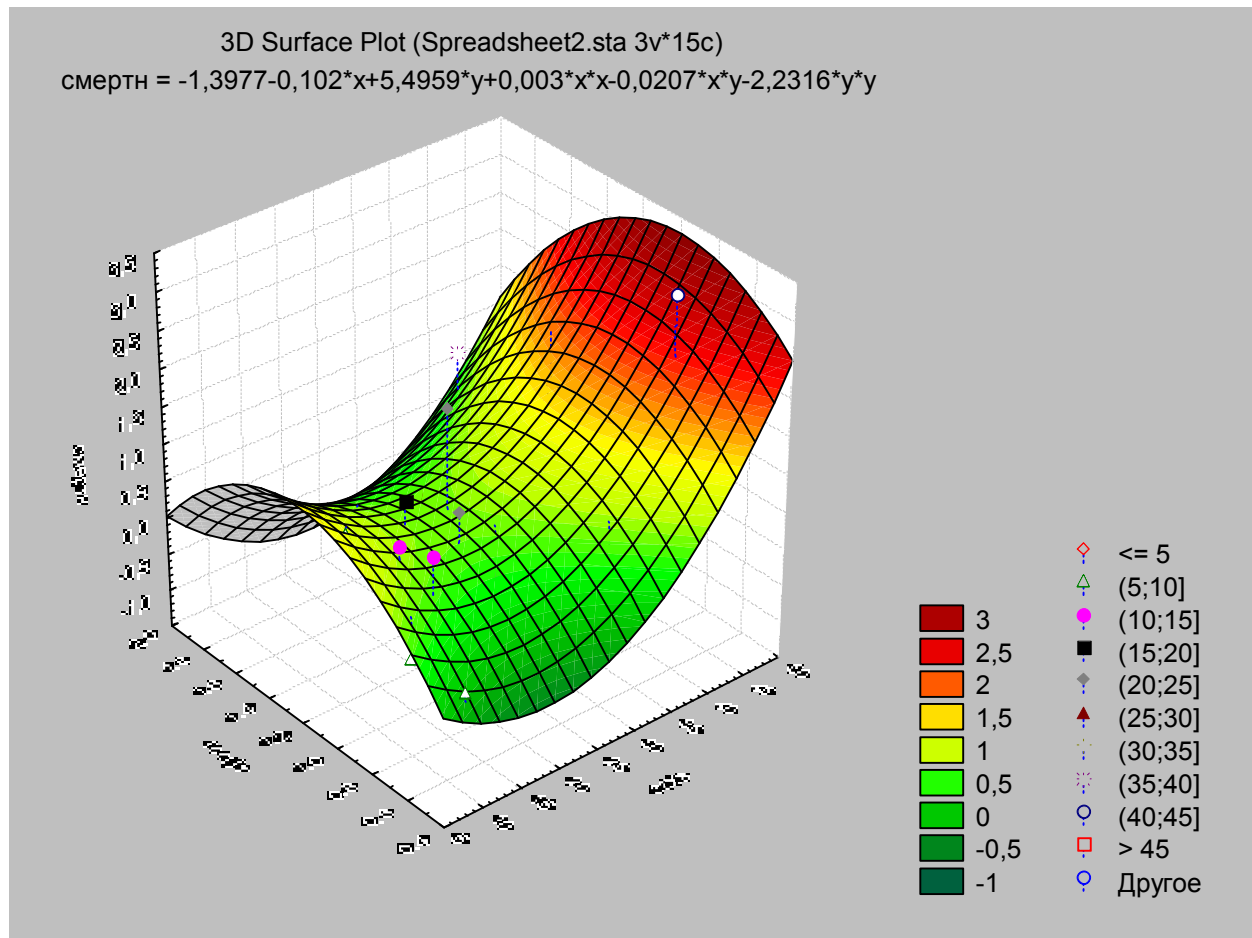
теристики залежності смертності хворих від захворюваності та кількості госпіталізованих осіб (мал. 10). (Останнє є певною мірою показником вірулентності).

Факторний аналіз показав, що представлені для аналізу фактори є складовими однієї компоненти і тісно між собою пов'язані, а також, що госпіталізація та смертність групуються навколо захворюваності, яка у даному випадку є визначальною.

Однак аналіз епідемії ГРВІ та грипу у Тернопільській області ставить більше запитань, ніж дає відповідей.

Підйом захворюваності населення на ГРВІ та грип у лютому-березні призвів до високої захворюваності на пневмонію. Якщо взяти до уваги застереження ВООЗ про поширення грипу А на території Європейського континенту на початку 2009 р., то можна висловити припущення, що спалах у жовтні є другою хвилею, а перші випадки цього грипу мали місце на початку року. Однак достовірних статистичних та лабораторних даних для підтвердження цієї думки немає.

Та обставина, що особи віком понад 50 років менше хворіють і не дають випадків смертності, логічно пояснюється тим, що в минулому (п'ятдесятих та семидесятих роках) вони перехворіли на аналогічний грип. Однак, разом з тим, незрозумілим є те, що серед дітей (у яких немає відповідного імунітету) при значно більш високому рівні



Мал. 10. Квадратична залежність показників смертності від рівня захворюваності на ГРВІ та грип і рівня госпіталізації на нелінійних ділянках епідпроцесу.

захворюваності, ніж у дорослих, надзвичайно низький рівень смертності (4,5 % від загальної кількості померлих). Очевидно, для відповіді на поставлене запитання необхідні глибокі та масові імунологічні дослідження. Однак цьому перешкоджає відсутність відповідної високотехнологічної вірусологічної лабораторії.

Висновки

1. Очевидно, що епідемія викликана сукупною дією різних ГРВІ, у тому числі і різними типами вірусів грипу А.
2. Для подолання епідемії надзвичайно важливими є своєчасні карантинні заходи.
3. Для достовірного визначення скринінговим методом циркулюючих у популяції штамів вірусів ГРВІ та грипу необхідно створити високотехнологічну вірусологічну лабораторію, що дозволить

завчасно виявляти частину прошарку населення, імунізованого до збудника, який циркулює в популяції.

4. Високий рівень госпіталізації, на тлі значного зниження захворюваності на ГРВІ та грип при ослабленні епідемічного процесу, відсутність між ними достовірної кореляції є непрямим свідченням наявності кількох не пов'язаних між собою факторів, що впливають на ріст захворюваності.

5. Зростання відсотка госпіталізованих серед тих, хто захворів, є або непрямим свідченням зростання вірулентності збудника, або свідченням збільшення випадків захворювання на цей збудник на тлі зниження рівня захворюваності на інші ГРВІ. Однак відповідь на це запитання можлива лише за наявності чіткої інформації про структуру ГРВІ, які циркулюють на території Тернопільської області на момент спалаху.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Література

1. World health report 2002; Reducing risks, promoting healthy life. – Geneva, 2002.
2. WHO. Fast sheet on influenza. – Geneva, 2003. – № 211.
3. Салтыкова Т.С. Заболеваемость гриппом и смертность от болезней сердечно-сосудистой и дыхательной систем пожилых людей // Терапевт. архив. – 2008. – Т. 80, № 11. – С. 40-44.
4. Генетика вирусов гриппа / под ред. П. Пейлиза и Д. У. Кингсбери. – М.: Медицина, 1986. – 329 с.
5. Лапач С.Н., Чубанка А.В., Бабиц П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – Киев: Морион, 2001. – 406 с.
6. Neural Networks Statistica; пер с англ. – Москва, 2006. – 182 с.
7. Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. – Санкт-Петербург: Питер, 2003. – 686 с.
8. Бююль А., Цефаль П. SPSS 10, – Москва-Санкт-Петербург, 2002. – 588 с.

PECULIARITIES OF EPIDEMICS IN GRIPPE AND OTHER ACUTE VIRAL RESPIRATORY INFECTIONS IN TERNOPIL REGION IN 2009.

L.Ya. Kovalchuk, M.A. Andreychyn, M.O. Kashuba, I.S. Dnistryan, V.O. Panichev, I.H. Yovko, N.V. Tsyapa, V.V. Sverstyuk, L.Ya. Dementyeva

SUMMARY. It was shown by epidemiologic and laboratory researches that the epidemics of flu in Ternopil region in October-November, 2009 was caused by many reasons and one of them by the combined action of acute viral respiratory infections as well as flu A and flu A/H1N1/California. The peculiarities of epidemics were the rapid growth of epidemics, which was caused by high migration of population, sharp decrease of temperature in air, unreadiness of some population to epidemics of the acute viral respiratory infections and flu and the absence of necessary epidemic groups among population. The peculiarities of the course of the acute viral respiratory infections and flu were determined in different groups of population and certain areas of the region.

Key words: epidemics, grippе, influenza, acute viral respiratory infection.

© Колектив авторів, 2009

УДК 616.921.5-036.22-053]-02(477/8)“2009”

**О.П. Волосовець, Н.А. Васильєва, С.С. Дністрян, Л.Я. Дементьєва,
М.М. Павельєва, Л.Г. Драбчук, І.Д. Єжова, Д.В. Козак, І.С. Іщук**

ЕПІДЕМІЯ ГРИПУ 2009 Р. У ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ: ВІКОВІ АСПЕКТИ, ЕТІОЛОГІЧНА СТРУКТУРА

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця (Київ),
Тернопільський медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільська обласна санепідемстанція

Під час епідемії ГРВІ та грипу 2009 р. у Тернопільській області одночасно циркулювали вірус пандемічного грипу А/Н1N1/Каліфорнія, віруси сезонного грипу А і В, парагрипу, респіраторно-синцитіальний, аденовірус. 66,2 % дорослих, хворих на грип А,

були віком до 30 років. Висока захворюваність дітей під час епідемії, ймовірно, пов'язана із сезонним підйомом ГРВІ.

Ключові слова: ГРВІ та грип, епідемія, етіологічна структура.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У XX столітті в світі виникло 6 пандемій грипу, у тому числі так звана «іспанка» (1918-1919 рр.), спричинена свинячим варіантом вірусу грипу А/НswN1, грип 1947 р. – А/Н1N1, «азіатський» грип 1957 р. зі збудником А/Н2N2, гонконгівський А/Н3N2 1968 р. [1]. Пандемія грипу 1977 р. була спричинена вірусом А/Н1N1, циркуляція якого припинилась 20 років до того, і який неочікувано повернувся. Під час цієї пандемії найбільш сприйнятливими виявились молоді люди, які раніше не стикались з вказаним підтипом вірусу. Поява вірусу А/Н1N1 не супроводжувалась традиційним зникненням вірусу-попередника А/Н2N2 [2].

Новий пандемічний штам вірусу вперше був виділений у Каліфорнії і повна його назва – А/California/04/2009 (А/Н1N1). На думку деяких учених, він сформувався, ймовірно, внаслідок проникнення потрійного реасортанта (який має внутрішні сегменти геному, отримані від вірусів грипу А/Н3N2 людини, А/Н1N1 свиней і невідомого субтипу птахів) у популяцію людини [3]. Оголошення ВООЗ пандемії обґрунтовано тим, що людство має справу фактично з новим збудником, якого раніше не було і до якого населення не має імунітету.

За офіційними статистичними даними, в Україні протягом 2001-2008 рр. на грип та ГРВІ щорічно хворіло 0,15-2 % населення, що можна оцінити як низьку або середнього рівня інтенсивність епідемічного процесу цієї інфекції [4]. У період епідемії на частку грипу припадає не більше 25-27 % від усіх ГРВІ [5]. Вірусологічні дослідження свідчать, що характерною особливістю епідемічного процесу на сучасному етапі є одночасна циркуляція різних типів вірусів грипу; так, в епідсезоні 2000-2001 рр. в Україні із 64 одержаних ізолятів було 24 штами грипу А/Н1N1, 6 – А/Н3N2, 1 – В/Бейджинг/184/93 [6].

Метою даної роботи було вивчити етіологічну структуру збудників ГРВІ та грипу і віковий склад захворілих під час епідемії 2009 р.

Матеріали і методи

Проаналізовано захворюваність на ГРВІ та грип під час епідемії 2009 р. за матеріалами епідеміологічних відділів Тернопільської обласної та міської санітарно-епідеміологічних станцій, даними вірусологічної лабораторії обласної СЕС, лікувально-профілактичних закладів міста. Лабораторно підтверджували діагноз дослідженням змивів із носа і ротоглотки за методом флюоресціюючих антитіл з використанням тест-систем виробництва НДІ епідеміології та мікробіології ім. Пастера (СПб, Росія), імунохроматографічного аналізу

(Cito test influenza A+B, ТОВ «Фармаско»), визначали на-ростання титрів антитіл у парних сироватках крові в реакції гальмування гемаглютинації з грипозними діагностикумами А/Н1N1, А/Н2N2, А/Н3N2, В (тест-системи виробництва РФ).

Результати досліджень та їх обговорення

Епідемія гострих респіраторних вірусних інфекцій 2009 р. в Україні почалась із областей західного регіону. Сезонні спалахи ГРВІ та грипу мали місце в Тернопільській області у 2006 та 2007 рр., але значно меншої інтенсивності.

На мал. 1 наведено щоденну захворюваність населення області та м. Тернополя з 21.10.09 по 8.11.09 р. (період епідемії). У зв'язку з підвищенням захворюваності і перевищенням епідемічного порогу з 26.10.09 р. введено карантин у середніх і вищих навчальних закладах, а в школах канікули розпочаті на тиждень раніше запланованих.

Проаналізовано захворюваність на ГРВІ та грип серед дітей та дорослих окремо по області та м. Тернополю. Найбільше число захворювань під час епідемії реєструвалось серед населення області – як у дорослих, так і у дітей. Однак розрахунок інтенсивних показників на 10 тис. населення (мал. 2) свідчить про переважання серед захворілих дитячого населення (29-30.10, 2-3.11.09) у 3-5 разів по області та в 2-3,5 рази по місту порівняно з дорослими.

Серед дорослих хворих розподіл за віком можна спостерігати на прикладі госпіталізованих в інфекційний відділ міської комунальної лікарні швидкої допомоги за період спалаху, що характерне і для інших стаціонарів, ряд яких було на період епідемії перепрофільовано для лікування хворих на ГРВІ та грип. Пацієнти до 30 років склали 54,5 %, 31-40 років – 16,3 %, 41-50 років – 14,0 %, 51-60 років – 11,8 %, 61-70 років – 2,2 %, старше 70 років – 1,2 %, тобто переважали особи молодого віку.

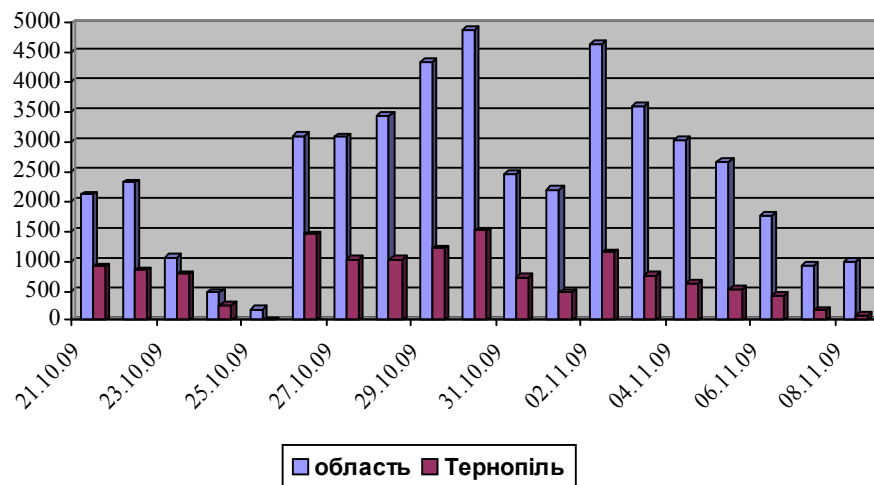
Під час епідемії в області померло від тяжких вірусно-бактерійних пневмоній 22 хворих, більшість з яких молодого віку (63,6 % хворих до 40 років). Вірусологічне обстеження матеріалів (прижиттєвих та секційних) підтвердило наявність вірусів грипу А/Н1N1 у 5 випадках, у тому числі у 2 – вірусу пандемічного грипу А/Н1N1/Каліфорнія, у 2 – вірусу грипу В, в 1 було поєднання обох збудників (А+В), ще в 1 – вірусу парагрипу.

Обстежено лабораторно під час епідемії 4,2 % захворілих, у тому числі 58,8 % госпіталізованих. З числа обстежених удалось розшиф-

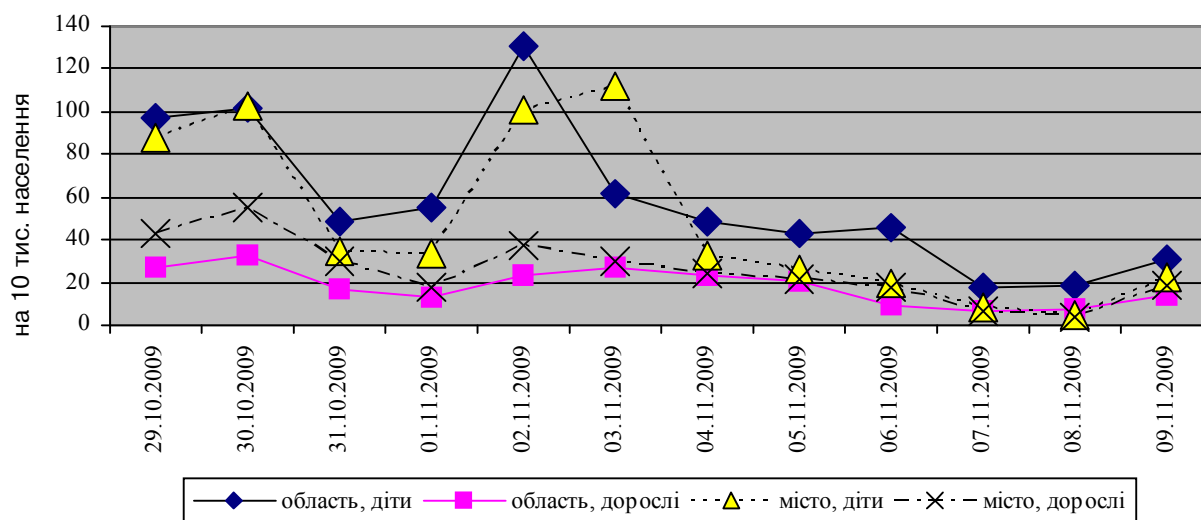
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рувати діагноз у 27,01 % хворих. Вивчали етіологічну структуру збудників гострих респіраторних вірусних інфекцій. За даними вірусологіч-

них досліджень змивів із ротоглотки та носа, на території області одночасно циркулюють різні віруси (мал. 2).



Мал. 1. Захворюваність (абсолютні числа) на ГРВІ та грип у Тернопільській області та м. Тернополі (21.10-8.11.09).



Мал. 2. Захворюваність на ГРВІ та грип серед дітей і дорослих у Тернопільській області та м. Тернополі (29.10-9.11.09), на 10 тис. населення.

Варто зауважити, що дослідження 2009 р. в передепідемічний період охоплюють 9,5 міс. і включають 1261 аналіз (позитивних – 301); епідемія продовжується вже майже 1 міс., за цей час зроблено 1192 аналізи (з них результативні 322).

Протягом року в етіологічній структурі ГРВІ значну частку складали віруси парагрипу (у 2008 р. – 41,2 %, у 2009 р. – 37,1 %) і збудники респіраторно-синцитіальної (RS) інфекції (36,8 та 26,5 %

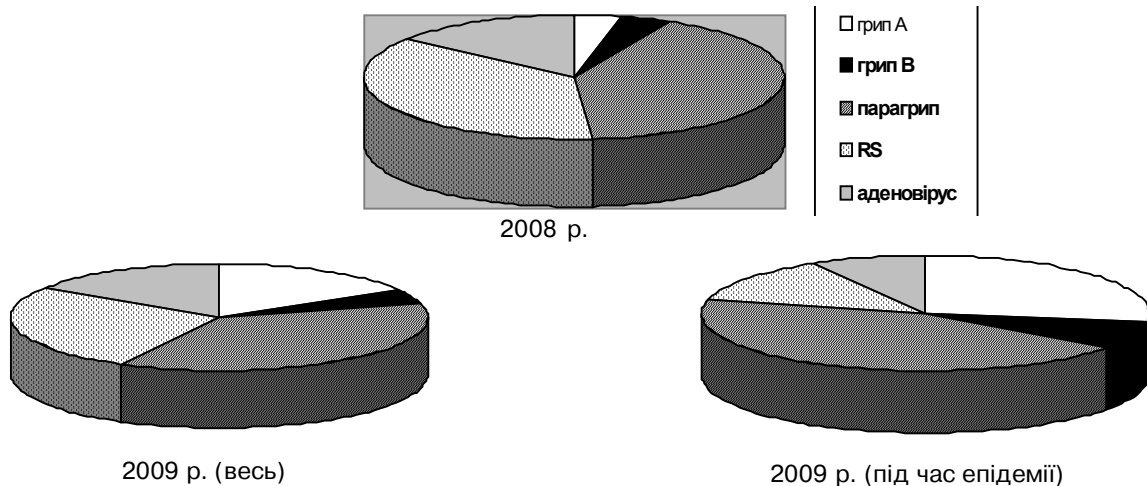
відповідно), аденовіруси визначали рідше (14,6 і 15,7 %), на віруси грипу А і В припадало 3,5 і 3,9 % (сумарно 7,4 %).

Під час спалаху 2009 р. серед збудників значно збільшилась частка вірусу грипу А (до 27,3 %, тобто в 7,8 разу порівняно з минулим роком); у 18 пацієнтів виявлено вірус пандемічного грипу А/Н1N1/Каліфорнія, у тому числі у 2 – з секційного матеріалу (за даними Центральної СЕС

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

м. Києва та Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського); зареєстровано також вірус грипу В (7,8 %). Однак на поперед-

ньому рівні залишалась частка вірусу парагрипу (43,5 %). Удвічі скоротилась частка RS- та аденовірусів (мал. 3).



Мал. 3. Частка різних вірусів в етіологічній структурі збудників ГРВІ та грипу у Тернопільській області в 2008-2009 рр.

Таблиця 1

Етіологічна структура збудників ГРВІ та грипу, які виявлені у Тернопільській області в 2008-2009 рр. (за різними віковими категоріями)

Вік, роки	2008					2009				
	Грип А	Грип В	Пара-грип	RS	Адено-вірус	Грип А	Грип В	Парагрип	RS	Адено-вірус
0-2	7	4	102	166	34	4/10	-/3	24/24	75/14	24/1
3-6	-	3	41	43	19	3/5	-/1	12/9	29/3	10/4
7-14	3	8	43	9	10	2/5	-/1	6/8	8/3	8/3
Діти (разом) абс.	10	15	186	218	63	9/20	-/5	42/41	112/20	42/8
%	2,0	3,0	37,8	44,3	12,8	4,4/21,3	-/5,3	20,5/43,6	54,6/21,3	20,5/8,5
15-20	6	7	31	8	13	1/13	-/5	18/22	1/5	9/3
21-30	6	2	32	14	8	-/32	1/5	11/38	4/7	5/8
31-40	-	2	15	12	3	3/9	-/2	7/13	3/4	4/4
41-50	2	2	15	4	4	1/3	-/3	4/12	2/2	5/3
51-60	-	-	6	5	8	-/7	-/3	5/11	-/2	4/1
61-70	-	-	5	-	-	1/4	-/2	3/3	-/2	1/-
Більше 70	1	-	5	3	6	-/-	-/-	1/-	1/-	1/-
Дорослі, абс.	15	13	109	46	42	6/68	1/20	49/99	11/22	29/19
%	6,7	5,8	48,4	20,4	18,7	6,2/29,8	1,1/8,8	51,1/43,5	11,4/9,6	30,2/8,3
Разом абс.	25	28	295	264	105	15/88	1/25	91/140	123/42	71/27
%	3,5	3,9	41,2	36,8	14,6	4,9/27,3	0,3/7,8	30,2/43,5	40,9/13,0	23,6/8,4

Примітка: у даних 2009 р. в чисельнику – кількість позитивних результатів до початку епідемії, у знаменнику – під час епідемії.

Аналіз вікового складу захворілих (табл. 1) свідчить, що під час епідемії вірус грипу А було виявлено у 20 дітей (21,3 % із 94 встановлених збудників), до її початку – лише у 9 (4,4 %), тобто кількість збільшилась у 2,2 разу. Серед усіх до-

рослих (228 позитивних досліджень) – вірус грипу А визначено у 68 (29,8 %) під час епідемії проти 6 (6,2 %) до неї – зростання кількості захворілих в 11,3 разу. Грип В зареєстрований у 26 хворих (7,8 %) – 5 дітей і 21 дорослий, лише один з

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

них (у дорослого) відзначено в міжепідемічний період. 66,2 % від всього грипу А дорослих (45 випадків) припало на осіб віком до 30 років. Новий вірус грипу А/Н1N1/Каліфорнія виявлено і у дітей, і у дорослих, як у померлих, так і у тих, що одужали (значно частіше), навіть при легкому перебігу хвороби.

Слід відмітити (табл. 2), що RS-віруси в основному виявлено у дітей (82,6 % у 2008 р. та 80,0 % – у 2009 р.); аденовіруси також перева-

жали у дітей (відповідно 60,0 і 51,0 %). Серед хворих із вірусологічно підтвердженим діагнозом грипу більшість складали дорослі, особливо під час епідемії (грип А – 60,0 і 71,9 %, грип В – 80,8 % під час епідемії). Що стосується парагрипу, то в 2008 р. серед хворих було більше дітей (63,1 %), у 2009 р. навпаки (64,1 % дорослих). Висока захворюваність серед дітей під час епідемії 2009 р., ймовірно, пов'язана із сезонним підйомом ГРВІ.

Таблиця 2

Питома частка збудників ГРВІ та грипу, які виявлені у Тернопільській області в 2008-2009 рр.
(за віковими категоріями)

Контингент			Грип А	Грип В	Парагрип	RS	Аденовірус
2008 р.	Всього	абс. число	25	28	295	264	105
	діти	абс. число	10	15	186	218	63
		%	40,0	53,6	63,1	82,6	60,0
	дорослі	абс. число	15	13	109	46	42
		%	60,0	46,4	36,9	17,4	40,0
2009 р.	Всього	абс. число	103	26	231	165	98
	діти	абс. число	29	5	83	132	50
		%	28,1	19,2	35,9	80,0	51,0
	дорослі	абс. число	74	21	148	33	48
		%	71,9	80,8	64,1	20,0	49,0

Враховуючи, що в епідемічний процес втягнуто в основному людей молодого віку (до 40 років – 70,8 %), можливо, провідний збудник, який спричинив епідемію, є «родичем» «іспанки» 1918-1919 рр., яка спричинена свинячим варіантом вірусу грипу А/HswN1 [1], пандемії грипу 1977 р. (також А/Н1N1, гонконгівський А/Н3N2 1968 р., і до нього частково збережений імунітет [7]. Можливо, маємо справу з новим інфекційним агентом або з інфекцією, що повертається.

Для розшифрування причин сезонних підйомів захворюваності на ГРВІ та грип, виявлення провідних збудників необхідне докорінне покращення наявної лабораторної бази, розширення обсягу досліджень, оснащення сучасним обладнанням, застосування новітніх методів дослідження, забезпечення чутливими і специфічними діагностикумами. Від цього також залежить проведення профілактики, в тому числі специфічної, вирішення важливих медико-соціальних проблем.

Висновки

1. У період епідемії 2009 р. на території Тернопільської області одночасно циркулювали кілька різних вірусів – новий вірус пандемічного грипу А/Н1N1/Каліфорнія, віруси сезонного грипу А і В,

парагрипу, респіраторно-синцитіальний, аденовірус.

2. Хворіють переважно молоді люди – віком до 30 років (54,5 %).

3. Перебіг хвороби тяжкий, з частими ускладненнями у вигляді позалікарняної вірусно-бактерійної пневмонії, з високою летальністю.

4. Висока захворюваність дітей під час епідемії 2009 р., ймовірно, пов'язана із сезонним підйомом ГРВІ.

Література

1. Карпукін Г.І. Профилактика и лечение гриппа. – Л.: Медицина, 1991. – 192 с.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразитарні хвороби: у 3 т. – Київ: Здоров'я, 2000. – Т. 1. – С. 63-95.
3. Хайтович О.Б., Шварсалон М.К. Молекулярно-генетичні методи як методологічний підхід до вивчення формування патогенів, що циркулюють у різних паразитарних системах // Поєднані інфекційні та паразитарні хвороби: Матер. Конгресу до 122-річчя від народження акад. Л.В. Громашевського (8-9 жовтня 2009 р., Чернівці). – Тернопіль: ТДМУ 2009. – С. 289-290.
4. Задорожна В.І., Фролов А.Ф., Мойсєєва Г.В. Імунопрофілактика грипу та її перспективи в сучасних умовах // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 3. – С. 67-71.
5. Крамарев С.О., Мальцев В.І., Казимирко В.К. Грипферон як ефективний засіб профілактики та лікування грипу й інших ГРВІ // Інфекційні хвороби. – 2003. – № 1. – С. 70-72.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

6. Фролов А.Ф., Аронова М.М. Характеристика епідемічного на грип сезону в Україні наприкінці 2000 та початку 2001 рр. // Інфекційні хвороби. – 2002. – № 2. – С. 95-99.

7. Малий В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Грипп: Пособие для врачей. – СПб.–Харьков, 2007. – 108 с.

EPIDEMY OF FLU IN 2009 IN WESTERN REGION OF UKRAINE: AGE ASPECTS, ETIOLOGIC STRUCTURE

O.P. Volosovets, N.A. Vasylyeva, S.S. Dnistryan, L.Ya. Dementyeva, M.M. Pavelyeva, L.H. Drabchuk, I.D. Yezhova, D.V. Kozak, I.S. Ishchuk

SUMMARY. During the of acute respiratory viral infections (ARVI) and flu in 2009 in the Ternopil region simultaneously circulated virus of pandemic flu A/H1N1/California, viruses of «seasonal» flu A and B, parainfluenza, respiratory syncytial, adenovirus. 66,2 % from all flu adults was on persons younger than 30. High morbidity of children during an is probabrelated to the seasonal increasing of ARVI.

Key words: ARVI and flu, epidemic, etiologic structure.

© Колектив авторів, 2009

УДК 616.921.5+616.2-022.6-036.22]-074(477.8)

**Л.Я. Ковальчук, О.І. Яшан, І.Я. Господарський, О.В. Лазарчук,
Т.І. П'ятковський**

ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ ГРИПУ В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ГРВІ В ЗАХІДНОМУ РЕГІОНІ УКРАЇНИ ПРОТЯГОМ ЖОВТНЯ-ЛИСТОПАДА 2009 РОКУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Стаття присвячена оцінці результатів лабораторної діагностики грипу в Тернопільській області шляхом виявлення РНК вірусів грипу методом полімеразної ланцюгової реакції. Основним етіологічним фактором епідемічного спалаху респіраторних вірусних інфекцій на Тернопільщині у період жовтня-листопада 2009 р. був вірус грипу А/Н1-swine. Його виявлено у 90 % проб, позитивних щодо вірусів грипу. Вірус сезонного грипу типу А виявлено лише у 0,9 % загальної кількості проб.

Ключові слова: грип, ГРВІ, лабораторна діагностика, ПЛР.

Серед епідемій, які уражали людство протягом останнього століття, грип, без сумніву, був на першому місці. Численні мутації вірусу, що спричиняли постійну появу нових штамів, у тому числі антропозоонозних (пташиний, свинячий тощо), здатність до швидкого розповсюдження в умовах стрімкої глобалізації, відсутність ефективних засобів етіотропної терапії зумовили перегляд кон-

цепції грипу як “безпечної інфекції”. Тільки протягом відомої пандемії “іспанки” від грипу померло більше людей, ніж від військових дій Першої світової війни [1-3]. Наступні пандемії, хоч і не були такими трагічними, проте мали не менш значні соціально-економічні наслідки. У 70-80-х роках минулого століття настав період “пандемічного благополуччя”. Але вже на зламі століть людство знову зіткнулося з реальною загрозою пандемії грипу, зумовленою появою нових, більш агресивних мутантів вірусу, про що Всесвітня організація охорони здоров'я неодноразово попереджувала [4-6].

Визначення типу збудника в період епідемії будь-якої інфекції має вирішальне значення для своєчасної діагностики природи захворювання та визначення оптимальної етіотропної терапії. Відсутність дієвої лабораторної діагностики на початку епідемії грипу в західних областях України у жовтні-листопаді 2009 року значно утруднила вжиття своєчасних лікувально-профілактичних

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

заходів, дозволила поширитись чуткам (іноді навіть зовсім нереальним) та створити паніку серед населення.

Розшифрування етіологічного складу домінуючих збудників епідемії дає можливість своєчасно вибрати найбільш доступний та ефективний засіб як терапії, так і профілактики, а також відслідкувати можливість розвитку резистентності до противірусних засобів [7-8].

Серед численних методів ідентифікації збудників інфекційних хвороб найбільш сучасною і точною вважають групу ампліфікаційних методів діагностики, передусім полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) [9-10]. До розповсюджених проблем, пов'язаних з даним методом визначення збудників, належать відсутність ампліфікаційних тест-систем до багатьох актуальних мікроорганізмів та невідповідність наявних апаратів ПЛР-діагностики з комерційними реактивами для виявлення сучасних збудників. Ми зіткнулися з проблемою, коли для апарата Perkin-Elmer, яким оснащена лабораторія ПЛР, що функціонує в ТДМУ з 2001 р., не існувало тест-систем, здатних визначити актуальні збудники, у тому числі віруси пандемічного та сезонного грипу. У зв'язку з цим, ми постали перед проблемою дооснащення існуючої лабораторії новим ампліфікатором. Серед пропозицій фірм, що працюють на ринку України, було обрано систему Rotor-Gene 6000. Переваги цього апарата полягають у "відкритості" до тест-систем різних виробників з можливістю проведення кількісного та якісного аналізу, а також у реальності доставки необхідних реактивів у найближчий термін – у період розпалу пандемії в Україні. Іншою проблемою, яка постала перед нами, була підготовка фахівців, які мають сертифікований доступ до роботи з вірусним матеріалом.

Цю проблему ми вирішили, направивши у відділ респіраторних і інших вірусних інфекцій інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського на триденне стажування співробітників університету, які до цього пройшли навчання в лабораторії Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика і мали відповідні сертифікати. В результаті стажування три фахівці ТДМУ отримали сертифікати на проведення вірусологічних досліджень.

Паралельно отримано дозволи режимних комісій Тернопільської обласної СЕС і Тернопільської міської СЕС на роботу із збудниками III-IV груп патогенності. Також було укладено тристоронній договір про співпрацю між ТДМУ, Терно-

пільською обласною СЕС і Тернопільською міською СЕС відповідно до наказу МОЗ України № 661 від 20 листопада 2008 року. Зразки, взяті від пацієнтів, направляються цими санепідстанціями в університетську лабораторію ПЛР.

Для того, щоб забезпечити готовність до наступних спалахів (хвиль) пандемії на території нашого регіону, вжито таких заходів:

- створено недоторканий запас тест-систем для ПЛР-діагностики, достатній для безперебійної роботи лабораторії протягом одного місяця;
- англійські фахівці у галузі лабораторної діагностики та вірусології будуть відправлені для здобуття досвіду в кращі лабораторії Австрії, Чехії, Росії та Польщі.

У найближчий час розпочнеться постійний моніторинг більш широкого спектра збудників респіраторних інфекцій у мешканців Тернопільського регіону. Для цього протягом наступних двох тижнів у лабораторію надійде достатня кількість тест-систем для ПЛР-ідентифікації переважної більшості збудників, а саме: аденовірусів, коронавірусів, респіраторно-синцитіальних вірусів, риновірусів, хламідійної та мікоплазмової інфекцій. У подальшому такий моніторинг буде проводитись постійно, що дасть змогу своєчасно діагностувати захворювання та бути готовим до масового поступлення зразків під час можливої епідемії.

Матеріали і методи

Ідентифікацію вірусів грипу проводили шляхом виявлення РНК Influenza virus A, РНК Influenza virus B, РНК Influenza virus A/H1-swine на апараті Rotor-Gene 6000 з використанням зареєстрованих в Україні наборів тест-систем фірми «АмплиСенс» (Росія). Спочатку проби, направлені з міської і обласної СЕС та отримані від пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в лікувально-профілактичних закладах міста й області, досліджували на наявність РНК Influenza virus A, РНК Influenza virus B. При позитивному результаті на грип А ДНК-зразки, отримані в результаті зворотної транскрипції, повторно досліджували на Influenza virus A/H1-swine методом ПЛР на ампліфікаторі Rotor-Gene 6000. Зразки, в яких при повторному дослідженні отримано негативний результат на Influenza virus A/H1-swine, вважали позитивними на наявність РНК сезонного грипу.

Результати досліджень та їх обговорення

За перші дні (17-26 листопада 2009 року) роботи лабораторії ПЛР МНKL ТДМУ було досліджено 110 проб, доставлених з шести лікувально-профілактичних закладів Тернополя. Понад 9 %

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

з них виявились позитивними на РНК Influenza virus A/H1-swine і лише 0,9 % проб – позитивними на РНК сезонного грипу А. Серед досліджених проб позитивних результатів на РНК Influenza virus B не отримано.

У зв'язку з найбільшим потоком типових хворих в інфекційне відділення Тернопільської міської лікарні швидкої допомоги, саме звідти було доставлено найбільшу кількість проб в ла-

бораторію і, відповідно, отримано найбільше позитивних результатів на РНК Influenza virus A/H1-swine. Також позитивні результати одержано в зразках, доставлених з Тернопільської університетської лікарні та Тернопільської міської дитячої комунальної лікарні. Це пояснюється концентрацією найбільш тяжких хворих з усієї області у цих лікувально-профілактичних закладах (табл. 1).

Таблиця 1

Розподіл досліджених проб по лікувально-профілактичних закладах

	Грип А (сезонний)	Грип А/H1-swine	Негативні
Тернопільський обласний перинатальний центр			2
Інфекційний відділ ТМЛШД		5	36
Тернопільська університетська лікарня	1	2	21
Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня		1	23
Тернопільська міська дитяча лікарня		2	14
Тернопільська міська лікарня № 3			3
Разом (110)	1	10	99

У перший день роботи ПЛР-лабораторії проби було доставлено від найбільш тяжких хворих, які перебували в лікувально-профілактичних закладах міста, що і зумовило найбільшу кількість по-

зитивних результатів з виявлення свинячого грипу (22,2 %). В наступні дні спостерігалась тенденція до зменшення виявлення позитивних результатів на РНК Influenza virus A/H1-swine (табл. 2).

Таблиця 2

Хронологічні результати досліджень

Проби	17.11.	18.11.	19.11.	20.11.	23.11.	24.11.	25.11.	26.11.
Усього досліджено	18	11	19	12	19	11	8	12
Позитивно грип А (сезонний)	1 (5,5 %)	0	0	0	0	0	0	0
Позитивно грип А/H1-swine	4 (22,2 %)	1 (9,1 %)	3 (15,7 %)	1 (5,3 %)	1	0	0	0

На малюнку 1 наведені криві ампліфікації ДНК у пробах (1-3), які перевищують поріг концентрації (горизонтальна лінія). Перехрести кривих наростання кількості ДНК з пороговим рівнем на 19-21 циклі ампліфікації вказують на наявність в цих пробах вірусу грипу А. Достовірно позитивним результат вважається при перехресті кривої проби до 28 циклу ампліфікації.

Висновки

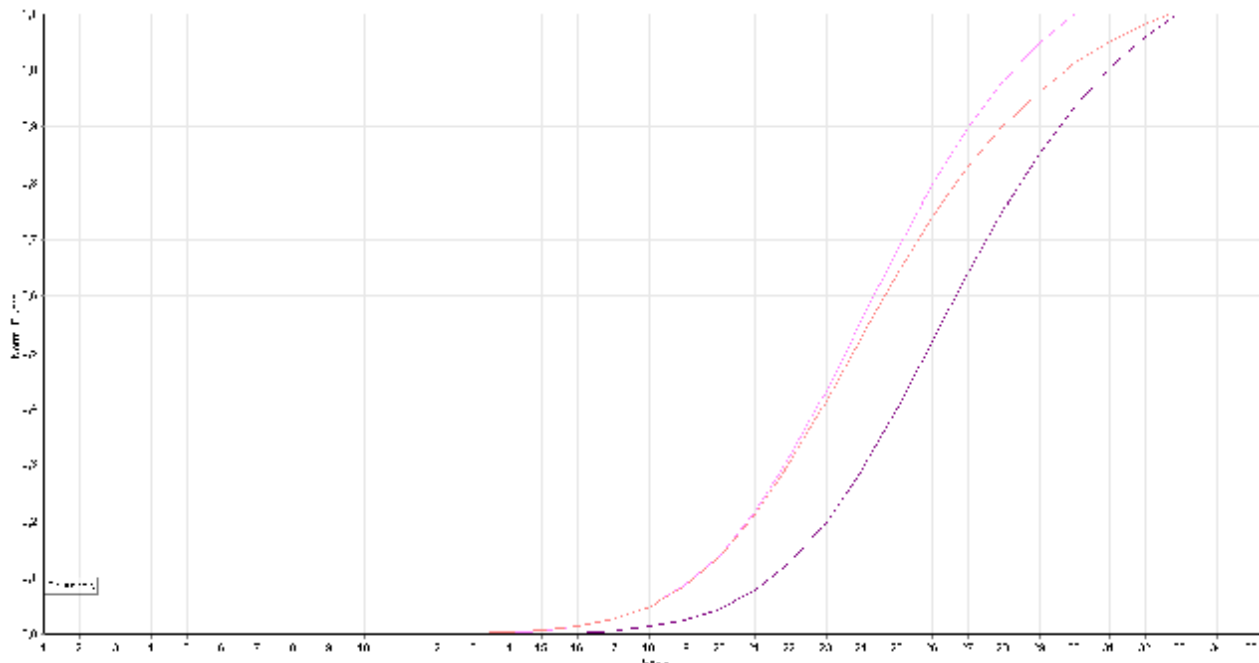
1. Швидке розшифрування етіологічного фактора є основою успішного та своєчасного

здійснення комплексу лікувально-профілактичних заходів в умовах епідемії (пандемії).

2. Основним етіологічним фактором епідемічного спалаху респіраторних вірусних інфекцій на Тернопільщині у період жовтня-листопада 2009 р. був вірус грипу А/H1-swine, його виявлено у 90 % проб, позитивних щодо вірусів грипу.

3. Вірус сезонного грипу типу А виявлено лише у 10 % проб, позитивних щодо вірусів грипу. Очевидно, він не відіграв суттєвої ролі в епідемічній структурі спалаху ГРВІ на Тернопільщині.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Графік наростання кількості ДНК в циклах ампліфікації проб за 19.11.2009 стосовно грипу А.

Література

1. Taubenberger J.K., Morens D.M. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics // *Emerging Infectious Diseases*. – 2006. – V. 12, N 1. – P. 15-22.
2. Patterson K.D., Pyle G.F. The geography and mortality of the 1918 influenza pandemic // *Bulletin of the History of Medicine*. – 1991. – N 65. – P. 4-21.
3. Супотницький М.В. Пандемія «іспанки» 1918-1920 гг. в контексте других грипозних пандемій и «птичьего гриппа» // *Медицинская картотека*. – 2006. – № 11. – С. 31-34; № 12. – 15-25, 28-30; 2007. – № 1. – С. 16-22.
4. Bodas M., Davidovich N., Balicer R.D. Influenza A/H1N1 virus – old and new // *Harefuah*. – 2009. – V. 8, N 148. – P. 490-494.
5. Zarocostas J. WHO recommends early antiviral treatment for at risk groups with suspected swine flu // *BMJ*. – 2009 [електронний ресурс] / http://www.bmj.com/cgi/content/full/339/nov13_2/b4831
6. Mathematical modelling of the pandemic H1N1 2009 // *WHO Weekly Epidemiological Record*. – 2009. – V. 84, N 34. – P. 341–348.
7. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, October 2009 // *Ibid.* – 2009. – V. 84, N 44. – P. 453-459.
8. Oseltamivir susceptibility in south-western France during the 2007-8 and 2008-9 influenza epidemics and the ongoing influenza pandemic 2009 / Burrell S, Roncin L, Lafon M.E., Fleury H. // *Euro Surveillance*. – 2009. – V. 14, N 38. – P. 1-2.
9. ДСанПіН 9.9.5-153-2008 Організація роботи лабораторій при дослідженні матеріалу, що містить біологічні патогенні агенти I-IV груп патогенності молекулярно-генетичними методами.

10. Multiplex polymerase chain reaction for the detection and differentiation of avian influenza viruses and other poultry respiratory pathogens / Rashid S., Naeem K., Ahmed Z. et al. // *Poultry Science*. – 2009. – V. 12, N 88. – P. 2526-2531.

PECULIARITIES OF THE LABORATORY DIAGNOSTICS OF THE FLU DURING EPIDEMICS OF THE ACUTE VIRAL RESPIRATORY INFECTION IN WESTERN UKRAINE IN OCTOBER-NOVEMBER 2009

L.Ya. Kovalchuk, O.I. Yashan, I.Ya. Hospodarsky, O.V. Lazarchuk, T.I. Pyatkovsky

SUMMARY. The article is devoted to the evaluation of results of the laboratory diagnostics of the flu by means of the polymerized chain reaction method. The main etiological factor of the epidemic onset of the acute viral respiratory infection in Ternopil region during October-November 2009 was A/H1-swine. It was defined in 90 % flu-positive test. The virus of the seasonal flu of type A was determined only in 0,9 tests.

Key words: the flu, the acute viral respiratory infection, laboratory diagnostics, PCR.

© Дикий Б.М., Нікіфорова Т.О., Матейко Г.Б., Остяк Р.С., 2009
УДК 616-071+616.921.5

Б.М. Дикий, Т.О. Нікіфорова, Г.Б. Матейко, Р.С. Остяк

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГРИПУ В ІВАНО-ФРАНКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Івано-Франківський національний медичний університет, обласна клінічна інфекційна лікарня

Визначали клінічні особливості перебігу неідентифікованого грипу в Івано-Франківській області на основі аналізу клініко-лабораторних даних хворих, дітей і дорослих, госпіталізованих в обласній клінічній інфекційній лікарні, і вагітних, хворих на грип, госпіталізованих в обласний перинатальний центр. Виявлено, що 76,6% хворих на грип, госпіталізованих в інфекційну лікарню, мали ускладнення – пневмонію; перебіг грипу в більшості випадків був середньої тяжкості, пневмонії, за виключенням окремих випадків, мали нетяжкий перебіг, неускладнений, без дихальної недостатності. Грип у дорослих і дітей мав типову клінічну симптоматику. У дітей частіше, ніж у дорослих, зустрічалися анемія і лейкопенія. У вагітних жінок грип, ускладнений пневмонією, перебігав важче, мали місце 2 летальних випадки, 4 хворим проводили штучну вентиляцію легень.

Ключові слова: грип, клініка, лабораторні дані, пневмонія, вагітність.

У жовтні в Івано-Франківській області зафіксовано перевищення епідемічного порогу захворюваності на грип і ГРВІ.

Станом на 20 листопада захворіло 106438 осіб, найбільша кількість хворих спостерігалась у м. Івано-Франківську (29204), у Коломийському (15179), Надвірнянському (11459) районах. Переважають дорослі (1558), в т.ч. вагітні (225). Дітей до 18 років було 853. Госпіталізованих на цей час – 7816, виписаних – 4431 осіб. Померло – 39 людей.

В Івано-Франківській обласній клінічній лікарні від початку епідемії було госпіталізовано станом на 17 листопада 140 осіб з грипом і ГРЗ. З них з діагнозом при поступленні: ГРЗ – 36 (у 3 підтвердилась аденовірусна інфекція, у 9 – парагрип), грип – 45, грип, ускладнений пневмонією – 48, отитом – 2, синуситом – 2, бронхітом – 2, менінгоенцефалітом – 2, грип у вагітних – 3. Дорослих було 110 чоловік, дітей – 30.

Епідемії грипу щорічно уражають до 15 % населення світу. Щорічно в світі хворіють до 500 млн людей, 2 млн із котрих вмирають. Періодично з

інтервалами 10-30 років відбуваються пандемії грипу А з новими антигенними властивостями [1,2]. Клінічно захворювання на грип А, незалежно від тяжкості, завжди супроводжувалося вираженою інтоксикацією, що відрізняє його від ГРВІ. Тяжкість залежить також від ступеня температурної реакції і ускладнень. У всіх хворих з тяжким перебігом грипу клінічні прояви свідчать на користь синдрому первинного ураження легень (інтерстиційна пневмонія), який розвивається в перші три дні хвороби. Існуючі дані про характер ураження легень при грипі дискусійні. Деякі дослідники [3] визнають можливість розвитку первинної вірусної геморагічної пневмонії. Проте більшість авторів [5-8] зміни в легенях у вигляді токсичного геморагічного набряку розцінюють як наслідок виражених судинних порушень, обумовлених вірусом грипу. Вірус чинить токсичну дію на судинну систему, підвищує проникність і ламкість судин, зумовлює вазодилатацію, що у поєднанні з розладами мікроциркуляції може призвести до розвитку геморагічного синдрому.

Мета роботи: визначити клінічні особливості перебігу грипу в Івано-Франківській області на основі аналізу клініко-лабораторних даних хворих, госпіталізованих в обласній клінічній інфекційній лікарні (ОКІЛ), і вагітних, хворих на грип, госпіталізованих в Обласному перинатальному центрі (ОПЦ).

Матеріали і методи

Проаналізовано клініко-лабораторні дані 104 хворих на неідентифікований грип, які перебували на лікуванні в Івано-Франківській ОКІЛ і ОПЦ від початку епідемії до середини листопада.

Серед дорослих переважали жінки – 65,5 %. Вік хворих становив від 19 до 68 років. Майже половину хворих складали молоді люди від 19 до 30 років (45,3 %), вікова група 30-50 років – 39,6 %, старші 50 років – 15,1 %. Середній вік – (35,7±3,0) років. Міських жителів було більше половини госпіталізованих хворих (58 %).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Переважало (54,7 %) раннє поступлення хворих у стаціонар – на 1-3-й день від початку хвороби. На 4-5-й день поступило 35,8 %, пізніше з 5-го до 10 дня – 9,5 % хворих.

У більшості пацієнтів перебіг хвороби був середньої тяжкості (69,0 %), тяжкий – у 31 %. В основному поступали хворі з ускладненнями, із них 76,6 % складала пневмонія, в рівних частинах двобічна і однобічна (51-49), було 2 хворих з менингоенцефалітами, також спостерігалися отит, риносинусит, анемія, трахеобронхіт. Із

супутніх захворювань були: хронічний бронхіт, бронхіальна астма, хронічний гепатит, панкреатит, холецистит, пієлонефрит, гідронефроз, спондилоартроз, ДЦП. В середньому хворі перебували на стаціонарному лікуванні ($9,4 \pm 0,8$) дня.

Результати досліджень та їх обговорення

Скарги хворих на грип із середньотяжким і тяжким перебігом від початку хвороби представлені у таблиці 1.

Таблиця 1

Суб'єктивні симптоми хворих на грип, %

Скарги хворих	Середньотяжкий перебіг	Тяжкий перебіг
Температура, °C	38,6±2,5	39,8±3,1
Головний біль	67,5	100,0
Біль в очних яблуках	12,5	23,5
Загальна слабкість	67,5	88,2
Ломота в тілі, біль в м'язах, суглобах	47,5	88,2
Запаморочення	2,5	23,5
Підвищене потовиділення	15,0	17,7
Сухий кашель	82,5	82,4
Вологий кашель	10	17,7
Дряпання в горлі	57,5	41,2
Задишка	10,0	17,7
Нежить	42,5	29,4
Біль за грудниною, в грудній клітці	12,5	23,5
Нудота	10,0	17,7
Блювання	7,5	17,7
Знижений апетит	12,5	23,5
Біль в животі, рідкі випорожнення	5,0	–
Біль в горлі	10,0	–

У всіх хворих найчастіше зустрічалися такі симптоми як підвищення температури до 38-39°C, головний біль, загальна слабкість, ломота в тілі, біль в м'язах, сухий кашель. При тяжкому перебігу грипу слід відмітити більший відсоток хворих з симптомами інтоксикації: запаморочення, виражена загальна слабкість, головний біль і ломота в тілі. Частіше зустрічався вологий кашель, дряпання в горлі, задишка, а також диспептичні симптоми - знижений апетит, нудота, блювання, що свідчить також про більш виражену інтоксикацію.

Об'єктивні дані хворих із середньотяжким і тяжким перебігом грипу представлені в таблиці 2.

Згідно із даними таблиці 2, у хворих із тяжким перебігом грипу були вищі показники температури, пульсу, частоти дихання. Середній артеріальний тиск був нижчим. Частіше спостерігалися зміни з боку шкіри (гіперемія або блідість), що свідчить про порушення вегетативної нервової системи.

Майже у всіх хворих була гіперемія слизової ротоглотки і у половини – зернистість задньої стінки глотки, що є діагностичною ознакою грипу. У 11,8 % тяжких хворих спостерігалось збільшення печінки, чого не було у хворих із середньотяжким перебігом. Удвічі частіше визначалося приглушення перкуторного звуку в нижніх відділах легень, сухі і вологі хрипи (у 3 рази частіше).

Рентгенологічно у більшості хворих з пневмонією спостерігали майже однакові зміни в легенях: інфільтративно змінений легеневиий малюнок в медіальних відділах, неструктурні інфільтровані корені. Вогнищеві тіні були у 52,9 % хворих з тяжким і у 30 % із середньотяжким перебігом грипу. Зливні вогнища були в 11,8 % хворих з тяжким перебігом грипу і тільки у 5 % - із середньотяжким. Пневмонія у всіх хворих, окрім одного, мала нетяжкий неускладнений перебіг, без дихальної недостатності. У хворих з тяжким перебігом грипу у 2 рази частіше була двобічна пневмонія. Слід

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Таблиця 2

Клінічні показники хворих на грип

Показники	Середньотяжкий перебіг	Тяжкий перебіг
Температура у стаціонарі	37,7±2,8 °C	38,9±2,5°C
Пульс	88±5,3 уд. /хв.	98,5±8,8 уд./ хв..
Частота дихання	20,0±1,5 /хв.	22,6±2/ хв.
Артеріальний тиск	120/80	110/70
Ін'єкція судин, склер	32,5±2,8%	88,2±6,4%
Шкіра обличчя		
- гіперемована	2,5±0,2%	23,5±1,8%
- бліда	7,5±0,5%	23,5±1,8%
- висип	2,5±0,2%	-
Збільшення лімфовузлів	20±1,2%	29,4±2,0%
Збільшення печінки	-	11,8±1,1%
Слизова ротоглотки		
- гіперемія	55±4,0%	94,1±7,8%
- збільшення мигдаликів	7,5±0,8%	5,88±0,4%
- зернистість задньої стінки глотки	15±0,8%	58,8±3,2%
Утруднене носове дихання	12,5±1,0%	15,3±1,2%
Обкладений язик	20,0±1,3%	25,3±1,8%
Легені перкуторно:		
- ясний легеневий звук	30,0±2,3%	23,5±1,8%
- притуплення в нижніх відділах	45,0±3,2%	82,4±5,3%
Легені аускультативно:		
- везикулярне дихання	2,5±0,15%	-
- жорстке, з жорстким відтінком	77,5±5,2%	70,6±4,3%
- ослаблене в нижніх відділах	62,5±5,1%	41,2±2,2%
- сухі хрипи	32,5±2,1%	47,0±2,5%
- вологі хрипи, крепітація	17,5±1,0%	52,9±3,3%

відмітити бідність аускультативних даних при наявності пневмонії рентгенологічно, переважання жорсткого дихання, котре вислуховувалося у 70,6-77,5 % хворих.

У загальному аналізі крові у всіх хворих на грип була тенденція до лейкопенії із паличкоядерним зсувом, підвищена ШОЕ. У хворих із середньотяжким перебігом грипу паличкоядерний зсув сягав 26 % (в середньому – 7,6±0,4 %), ШОЕ збільшувалася до 49 мм/год (13,5±1,0 мм/год). У 25 % хворих була лейкопенія, яка досягала $1,9 \times 10^9/\text{л}$, у 10 % хворих був лімфоцитоз. При тяжкому перебігу грипу спостерігали більш високі показники ШОЕ (17,6±1,5 мм/год.), сильніше виражений паличкоядерний зсув – 23,2±2,0 % (максимально сягав 48 %). Частіше зустрічалася лейкопенія – 29,4 % хворих (знижувалась до $1,8 \times 10^9/\text{л}$). У 23,5 % був лейкоцитоз (досягав $19 \times 10^9/\text{л}$), чого не спостерігали у попередній групі.

Проаналізовано також 11 медичних карт хворих на грип дітей, які знаходились в ОКИЛ. Вік хворих складав від 1 р. 1 міс. до 18 років. У них переважали середньотяжкі форми (7 із 11). Грип, уск-

ладнений пневмонією був у 10 хворих, менінго-енцефалітом – в 1 (17 років). Частіше, ніж у дорослих, зустрічалася анемія (45,4 %). Скарги і об'єктивні дані не відрізнялися від таких самих у дорослих. У загальному аналізі крові були вищі, ніж у дорослих, показники ШОЕ (25,1±2,1 мм/год), частіше зустрічалися лейкопенія (36,3 %) і лейкоцитоз (27,2 %).

В реанімаційному відділенні ОКИЛ від 28.10.09 р. проліковано 21 хворого на грип із тяжким перебігом, ускладнений пневмонією – 18, отитом – 1, менінгоенцефалітом – 2.

Наводимо приклад тяжкого грипу, ускладненого пневмонією і менінгоенцефалітом.

Хворий М., 34 років, захворів 09.11.09 р., був сухий кашель, температура до 38 °C, наростали в'ялість, сонливість. 12.11. втратив свідомість, з'явилися судоми. Доставлений в ОКИЛ в реанімаційний відділ 13.11. Об'єктивно при поступленні: стан вкрай тяжкий, хворий без свідомості, не реагує на зовнішні подразники, збуджений. М'язова дистонія, клоніко-тонічні судоми. Ригідність потиличних м'язів на 2 поперекових пальці. Температура 35,9 °C. ЧД – 27 хв, ЧСС – 92/ хв, АТ – 120/80 мм рт.ст., SpO₂ –

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

80 %. Шкіра бліда, холодна, губи синюшні. Ослаблене дихання на всьому протязі легень, сухі розсіяні хрипи. Консультация окуліста – анізокорія, ангіопатія судин сітківки, ДЗН злегка гіперемійовані, межі злегка стушовані. Вени звивисті, артерії спазмовані. Консультація невропатолога – анізокорія, $S > D$, збіжна косоокість. Сухожилльні рефлекс нижніх кінцівок $S > D$. Позитивний симптом Бабінського, ригідність потиличних м'язів. Симптом Керніга негативний. Рентгенографія легень 14.11. – двобічна вогнищева пневмонія. Дископодібні ателектази правої легені. Медіастинальний плеврит. УЗД серця – гіпертензія в ЛА, НПВ, поширення ПП, ПШ. Знижена ФС – 29 %, ФВ – 56 %, міокардіопатія. Зроблена спинномозкова пункція – рідина прозора, реакція Панді ($\pm$), білок 0,99 г/л, цитроз – 53 в 1 мкл., нейтрофіли 30 %, лімфоцити – 70 %. Загальний аналіз крові – ер. $3,8 \times 10^{12}/л$, Hb 123, к.п. 0,97, тромб. 78 %, лейкоц. $12,4 \times 10^9/л$, е 1, п. 20 %, с. 63 %, лімф. 13 %, м- 3, Ht 0,45, ШОЕ 10 мм/год. Заг.білок – 62,2 г/л, А – 77,7 %, Г – 22,3 %, α_1 – 3,2 %, α_2 – 4,1 %, β – 6 %, γ – 9 %. Клінічний діагноз: Грип (неідентифікований), тяжкий ускладнений перебіг. Негоспітальна вірусно-бактерійна двобічна ускладнена пневмонія тяжкого перебігу. Дископодібні ателектази правої легені. Медіастинальний плеврит. Гостра дихальна недостатність II ступеня. Гострий менінгоенцефаліт. набряк мозку. Кома I-II ступеня. Імунодефіцит (гіпоглобулінемія). Хворий отримувал лікування: цефтріаксон 2,0 г х 2 р. на день в/в, сумамед 500 мг в/в 1 раз на день 5 днів, таміфлю 150 мг 2 р. на день 5 днів, патогенетична терапія. Стан хворого покращився. 15.11 вийшов з коми, продовжує лікування.

Під час епідемії на грип та ГРЗ в області захворіло 225 вагітних жінок. Залежно від рівня інтоксикації і виразності катарального синдрому легку форму захворювання діагностували у 143 (63,6 %), середньотяжку – у 68 (30,2 %), тяжку – у 14 (6,2 %) жінок. Всі жінки (82) із середньотяжкими і тяжкими формами грипу і ГРВІ були госпіталізовані в стаціонари акушерських закладів, де лікувались і спостерігались інфекціоністами спільно з акушерами-гінекологами та терапевтами. Більшість серед госпіталізованих – 52 (63,4 %) знаходились в III триместрі вагітності, 25 (30,5 %) – в II триместрі і тільки 5 (6,1 %) в I триместрі.

Серед вагітних жінок із тяжким перебігом грипу, які звернулися за медичною допомогою після третього дня захворювання, 2 померло, 4 знаходяться на штучній вентиляції легень (ШВЛ) в реанімаційному відділенні ОПЦ. Летальність від грипу серед вагітних склала 0,89 %.

У всіх жінок (14) з тяжким і 52 (76,5 %) із середньотяжким перебігом грипу діагностували пневмонію – всього 66 випадків (29,3 %). У 16

(23,5 %) жінок, хворих на грип середньої тяжкості, спостерігали клінічні прояви бронхіту після 5-го дня хвороби, який розцінювали як ускладнення. У 10 із 14 жінок із тяжким перебігом грипу реєстрували помірно виражений синдром цитолізу – рівні аланін- і аспартатамінотрансфераз перевищували показники норми в 3-5 разів на тлі нормальних показників загального білірубину і тимолової проби.

Якщо у всіх вагітних із середньотяжкими формами хвороби клініко-рентгенологічні ознаки пневмонії розвивались з 5-6-го дня, то у 10 із 14 жінок з тяжким грипом вони реєструвались з 2-го дня. Це свідчить про тяжкий перебіг грипу і ранню вірусну геморагічну пневмонію з елементами набряку. У таких пацієнток при рентгенологічному обстеженні виявляли множинні дрібні вогнища інфільтрації в легеневій тканині, які не зливались, і фокуси ателектазів, що обумовлювали картину «строкатих грипозних легень». Тому дані фізикального обстеження цих вагітних були виражені слабо: незначне притуплення перкуторного звуку, ослаблене везикулярне дихання, поодинокі вологі хрипи тільки при кашлі, на глибокому вдиху. Однак рання поява задишки, ціанозу, поверхневого дихання на тлі різко наростаючих явищ інтоксикації, частого приступоподібного сухого кашлю з болем за грудниною свідчили про ураження альвеолярного епітелію. Якщо «ранні» пневмонії були множинними, дрібновогнищевими, то «пізні» характеризувались наявністю сегментарних зливних і часткових інфільтратів.

Ускладнення, зумовлені безпосередньою дією вірусу, токсичним геморагічним набряком легень і геморагічною пневмонією на 3-й і 4-й день хвороби стали причиною смерті 2 вагітних з тяжкою формою грипу. На тлі вираженої інтоксикації у них наростав ціаноз, з'являлись задишка, напади сухого приступоподібного кашлю з болем за грудниною, розлади дихання, тахікардія, падіння артеріального тиску, що свідчило про розвиток гострої дихальної недостатності (ГДН). ГДН мала переважно паренхіматозний характер і була обумовлена порушенням альвеокапілярного газообміну (співвідношення між вентиляцією і кровотоком в легеневій паренхімі).

Крім пневмоній у хворих на грип вагітних реєстрували наступні ускладнення: отит (3 випадки), гайморит (5), пієліт (7).

Слід відмітити, що всі легкі форми хвороби у вагітних обмежувались клінікою трахеїту при не-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

значному порушенні загального стану і підвищенні температури до субфебрильних цифр.

У 76,5 % жінок із середньотяжкими і у всіх з тяжкими формами хвороби з 2-го дня захворювання розвивались приступи трахеїту, які клінічно проявлялись відчуттям дряпання в горлі, болю за грудниною, надсадним сухим кашлем. На 2-3-й день приєднувались ознаки пневмонії із проявами ГДН у жінок з тяжкими формами грипу.

Слід відмітити, що не у всіх жінок з тяжким перебігом грипу в перші години його розвитку мали місце висока гарячка і симптоми вираженої інтоксикації. Задовільний вигляд і мало порушене загальне самопочуття деяких жінок у перші години хвороби не завжди відповідали тяжкості. У таких вагітних "ранні" пневмонії виникали на тлі помірно вираженого катарального синдрому, що значно утруднювало діагностику. З метою ранньої діагностики пневмоній (у початковій фазі їх формування) у хворих на грип вагітних слід враховувати наступні показники: підвищення температури тіла на 2-3-й день хвороби вище 39 °С, симптоми трахеобронхіту (приступи сухого надсадного кашлю, що супроводжується болем за грудниною), задишкою більше 24 дихань за хвилину. Виявлення таких змін у хворих на грип вагітних повинно давати підстави для призначення антибіотиків і переведення їх у відділення інтенсивної терапії. Діагностика початкової стадії тяжкої пневмонії із загрозою розвитку ГДН дозволяє своєчасно застосувати методи превентивної інтенсивної терапії, попередити критичне наростання ГДН, ключовими критеріями розпізнання якої є результати оксигеметрії (зниження насичення киснем гемоглобіну в артеріальній крові нижче 90%), наростаючі задишка, тахікардія, ціаноз.

Висновки

1. Хворі на неідентифікований грип, які перебували на лікуванні в Івано-Франківській інфекційній лікарні, в 76,6 % випадків мали ускладнення – пневмонію. В більшості випадків (69 %) перебіг грипу був середньої тяжкості. Пневмонії майже у всіх мали нетяжкий перебіг, без гострої дихальної недостатності.

2. Скарги і об'єктивні дані були типовими для грипу, переважали симптоми інтоксикації (температура, головний біль, загальна слабкість, ломота в м'язах і суглобах – 88-100 %) , сухий кашель (82,4 %), зернистість задньої стінки глотки (94,1 %). У частини хворих (17,7 %) зустрічались диспепсичні прояви – знижений апетит, нудота,

блювота, пронос, в тяжких випадках - збільшення печінки.

3. Під час рентгенологічного обстеження виявляли інфільтративні зміни легеневого малюнка, дрібні множинні вогнищеві тіні, інфільтровані корені легень. Зливні вогнища зустрічались рідко. В загальному аналізі крові переважала лейкопенія із вираженим паличкоядерним зсувом і підвищеною ШОЕ. Лейкоцитоз був тільки у хворих із тяжким перебігом (23,5 %).

4. У дітей частіше, ніж у дорослих, зустрічались анемія і лейкопенія. Перебіг грипу переважно був середньотяжким (63 %).

5. У 29,3 % вагітних жінок грип ускладнився пневмонією. Чітким показанням до застосування антибіотиків у вагітних із тяжким і середньо тяжким перебігом грипу є початок захворювання з пневмонії. Нерідко в перші години хвороби спостерігається невідповідність між загальним виглядом і самопочуттям хворої, висотою температури, фізикальними даними і тяжкістю стану і рентгенологічними даними. У 71,4 % вагітних з тяжкою формою грипу виявляли синдром цитолізу, що необхідно враховувати в лікуванні таких хворих.

Література

1. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С.23-30.
2. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний / Под ред. Г.И. Карпухина – СПб: Гиппократ, 2000. – 179 с.
3. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ: Укрмедкнига, 2006. – 500 с.
4. Исаков В.А. Клинико-патогенетические аспекты тяжелого гриппа // Аллергология и иммунопатология. – 2002. – Т.3, № 1. – С. 136-144.
5. Камышенцев М.В., Стефанов В.Е. Грипп: суть решения проблемы – СПб: ЭЛБН – СПб: Гиппократ, 2001. – 359 с.
6. Москалюк В.Д., Андрейчин М.А., Качор В.О. Лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції / Методичні рекомендації.- Чернівці, 2006. - 35с.
7. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: «Фолиант», 2000. – 936 с.
8. Б.М. Дикий, Т.О. Нікіфорова. Епідеміологія: Навчальний посібник для студентів ВМНЗ. – Івано-Франківський державний медичний університет, 2006. – 195 с.

PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF FLU IN IVANO-FRANKIVSK REGION

B.M. Dyky, T.O. Nikiforova, H.B. Mateyko, R.S. Ostyak
SUMMARY. The clinical peculiarities of the unidentified flu course were determined in Ivano-Frankivsk region on the basis of analysis of the clinical

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

laboratory findings of the patients, children and adults, hospitalized to a regional clinical infectious hospital and pregnant women with flu, hospitalized to a regional perinatal center. It was determined, that 76,6 % of the patients with flu, hospitalized to an infection diseases hospital, had such complications as pneumonia, the flue course, which in most cases were not severe, pneumonia with the exception of certain cases, which weren't complicated, without respiratory insufficiency. Flu in adults and children

possessed typical clinical symptoms. Children suffered from anaemia and leycopeniya more frequently than adults. In pregnant women who suffered from flu complicated by pneumonia, the course pf grippe was heavier. 2 lethal cases were observed, 4 patients were managed with artificial lung ventilation.

Key words: flu, clinic, laboratory, pneumonia, pregnancy.

© Колектив авторів, 2009
УДК 616.921.5-091.8«2009»(477.84)

**Я.Я. Боднар, Т.В. Дацко, В.Д. Волошин, Т.К. Головата, Ю.М. Орел,
М.Я. Фурдела, Л.П. Боднар, Є.Ю. Москальчук, Н.Г. Франчук**

ПАТОМОРФОЛОГІЯ ГРИПУ А/Н1N1 2009 РОКУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

За період з 29.10 по 14.11.2009 у Тернопільській області захворіло на грип, гострі респіраторні захворювання та їх ускладнення 38065 чоловік. Із них 21 людина померла. Відсутність лабораторної діагностики та достовірної ідентифікації каліфорнійського грипу в регіоні не дозволяє однозначно «звинуватити» у всіх випадках захворюваності та смертях саме вірус А/Н1N1. Однак декілька підтверджених летальних випадків дозволили скласти певну патоморфологічну картину змін в органах при свинячому грипі, яка, сподіваємося, допоможе верифікувати захворювання ще на етапі лікування.

Ключові слова: грип А/Н1N1, патоморфологія.

Гострі респіраторні вірусні інфекції являють собою велику групу клінічно і морфологічно подібних гострих запальних захворювань органів дихання, що викликаються пневмотропними вірусами. Частота гострих вірусних інфекцій істотно коливається в різні пори року, збільшуючись в осінньо-зимовий період [1, 2].

Не можна забувати, що пандемія 1918 року, знаменитого «іспанського грипу» (теж грип А/Н1N1) починалася навесні, як звичайний сезонний грип на Піренейському півострові, з

низькою смертністю й не викликала ніяких побоювань. І тільки повторний спалах восени, усього за півроку, перетворив її на спустошливу пандемію, внаслідок якої в усьому світі, за різними підрахунками, загинуло від 50 до 100 мільйонів людей [3].

Всі респіраторні віруси, як РНК- так і ДНК-вмісні, потрапляють в організм людини повітряно-краплинним шляхом, викликаючи схожі зміни в організмі. Репродукція цих вірусів відбувається насамперед, у клітинах епітелію органів дихання й складається з декількох основних етапів. Між проникненням вірусу в клітину й появою у ній потомства у вигляді багатьох сотень вірусних часточок може пройти лише декілька хвилин. Великі скупчення вірусів виявляються і при світловій мікроскопії у вигляді базofilних гранул. Під впливом вірусів, що розмножуються, відбувається ушкодження клітин. У першу чергу виникають альтеративні зміни аж до часткового некрозу і загибелі всієї клітини [4, 5].

Мета дослідження – дослідити патоморфологічні зміни в органах і тканинах людей, що померли від грипу А/Н1N1 на Тернопіллі.

Матеріали і методи

Проведено макроскопічне та мікроскопічне дослідження паренхіматозних органів у 8 випадках смертей пацієнтів із верифікованою формою грипу А/Н1N1. Даний штам вірусу грипу був виявлений у трупному матеріалі за методом полімеразно-ланцюгової реакції в лабораторії вірусології та СНІДу Центральної СЕС МОЗ України. Секційний матеріал для гістологічного дослідження фіксували й виготовляли парафінові блоки за загальноприйнятою методикою. На санному мікроскопі отримували зрізи товщиною 4-6 мкм з наступним фарбуванням їх гематоксиліном і еозином. Оцінку гістоструктури проводили за допомогою мікроскопа «Olympus BX41».

Результати досліджень та їх обговорення

За даними літератури, легка форма грипу характеризується ураженням слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і розвитком гострого катарального риноларинготрахеобронхіту. Слизова оболонка при цьому гіперемійована, набрякла, із серозним слизовим запаленням. Мікроскопічно в слизовій оболонці спостерігаються гідропічна дистрофія миготливого епітелію, повнокрів'я судин та дифузна лімфоцитарна інфільтрація субепітеліального шару. Відмічається десквамація епітеліальних клітин [4, 6].

Грип середньої тяжкості перебігає із залученням у патологічний процес слизової оболонки не тільки верхніх дихальних шляхів, але й дрібних бронхів, бронхіол, а також легеневої паренхіми. У трахеї і бронхах розвивається серозногеморагічне запалення, іноді із вогнищами некрозу слизової оболонки. У цитоплазмі бронхіального і альвеолярного епітелію мають місце включення вірусу [6, 7].

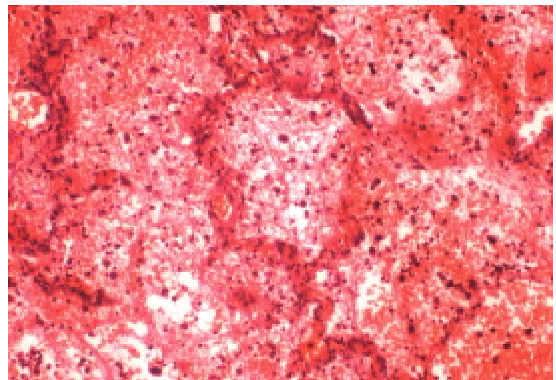
Мікроскопічно в легеневій тканині спостерігається повнокрів'я судин, в альвеолах – серозний, а іноді геморагічний ексудат, десквамовані клітини альвеолярного епітелію, поодинокі нейтрофіли, еритроцити. Зустрічаються ділянки ателектазу й гострої емфіземи. Міжальвеолярні перегородки потовщені за рахунок набряку й інфільтрації лімфоїдними клітинами, іноді виявляються гіалінові мембрани.

В ослаблених людей, вагітних та породіль, дітей, а також хворих на серцево-судинні недуги може розвиватись хронічна пневмонія [2].

В усіх досліджуваних нами випадках грип перебігав у тяжкій формі, при цьому ми спостерігали два її різновиди: грипозний токсикоз та грип з переважним легеневим ускладненням.

При грипозному токсикозі (3 випадки) маніфестували ознаки різко вираженої загальної інтоксикації, зумовленої цитолітичною і вазопатичною дією вірусу. У трахеї і бронхах виникало серозно-геморагічне запалення та некроз. У легенях на тлі розладів кровообігу й масивних крововиливів виявляли численні дрібні (ацинозні) вогнища серозно-геморагічної пневмонії, які чергувалися з фокусами гострої емфіземи й ателектазу. При блискавичному перебігу (2 випадки) спостерігався токсичний геморагічний набряк легенів. Дрібні системні точкові крововиливи виявлялися в головному мозку, внутрішніх органах, серозних і слизових оболонках, шкірі. Причиною смерті була прогресуюча поліорганна недостатність на тлі вищеописаного тяжкого геморагічного синдрому на 4-5-й день захворювання.

У п'яти випадках грип перебігав із тяжкими легеневими ускладненнями. Вираженість проявів запальних і деструктивних змін наростала від трахеї до бронхів і легеневої паренхіми. У двох випадках у гортані і трахеї виявлялося фібринозно-геморагічне запалення з великими ділянками некрозу в слизовій оболонці й утворенням виразок. У процес втягувалися всі шари стінки бронха – фібринозно-геморагічний панбронхіт або виразково-некротичний панбронхіт. При наявності дифузного бронхіоліту запальний процес поширювався на тканину легенів із наступним розвитком пневмонії, яка мала ряд особливостей: це насамперед бронхопневмонія, яка за площею ураження була вогнищевою, зливною часточковою або лобулярною, а за локалізацією – стромально-паренхіматозною. За характером ексудату – геморагічна або фібринозно-геморагічна (мал. 1). Клінічно пневмонія відрізнялася тяжкістю перебігу і швидкоплинністю. Вірогідно, що це пов'язано з імуносупресивною дією вірусу грипу А/Н1N1.

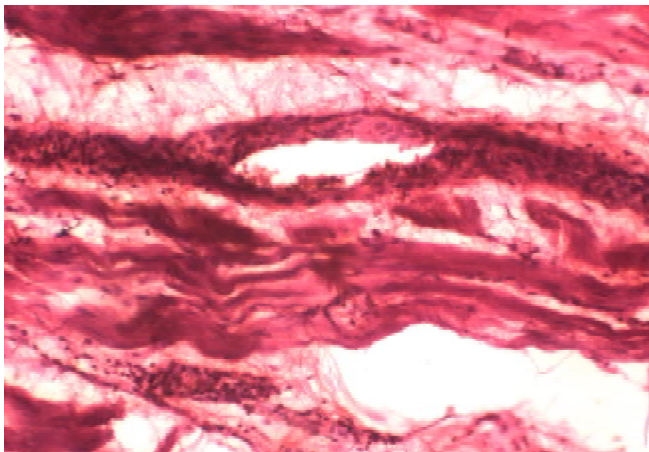


Мал. 1. Морфологічна структура легеневої тканини. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 160$.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Макроскопічно легені були збільшені в об'ємі, місцями щільні на дотик, темно-червоного, з ділянками сірувато-жовтого та сірого кольору. Розмаїтість морфологічних змін надавала розрізу ураженої легені строкатого вигляду – «велика строката грипозна легеня».

Серед позалегенових патологічних проявів ми спостерігали характерні ознаки грипозного енцефаліту: периваскулярні лімфоцитарні інфільтрати, нейрогліальні вузлики, дистрофічні зміни нервових клітин, множинні дрібні периваскулярні крововиливи. Це призводило до дисциркуляторних розладів і, як наслідок, гострого набрякання речовини головного мозку. В міокарді виявлялися виражені дистрофічні зміни кардіоміоцитів, набряк строми, гострий васкуліт та нерівномірно виражений дифузний інтерстиціальний міокардит (мал. 2).



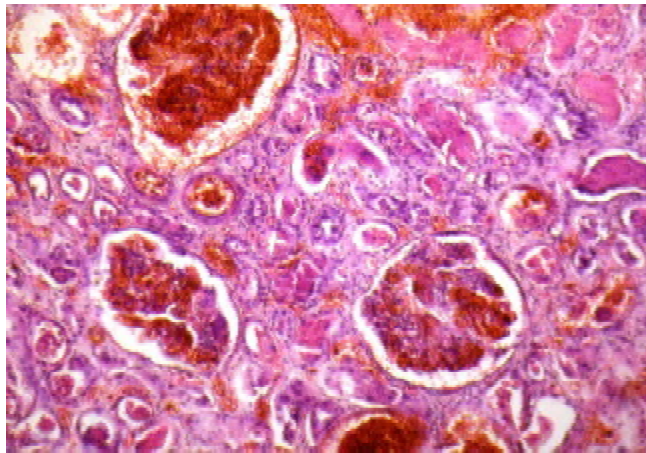
Мал. 2. Морфологічна структура міокарда. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 160$.

У нирках спостерігали парез судин з їхнім повнокрів'ям, стазом крові, наявністю вільних еритроцитів в просвіті капсул Шумлянського – Боумана та периваскулярно в строми. Епітелій звивистих канальців був у стані різко вираженої дистрофії з переходом в некроз (мал. 3).

Значні розлади гемодинаміки та поширені дистрофічні зміни паренхіматозних елементів відмічались і в інших внутрішніх органах.

Висновки

1. Патоморфологічні зміни в тканинах і органах при грипі А/Н1N1 зумовлені: вираженою вазопатичною дією вірусу, що сприяє розвитку тяж-



Мал. 3. Морфологічна структура нирки. Забарвлення гематоксилином і еозином. $\times 160$.

кого геморагічного синдрому з переважним ураженням легенів; цитопатичною дією вірусу, яка морфологічно проявляється поширеними дистрофічними та некротичними змінами в органах.

2. Виявлені морфологічні зміни та особливості клінічного перебігу значною мірою зумовлені порушенням імунної відповіді людського організму на вірус А/Н1N1.

3. Клінічним еквівалентом виявлених патологоанатомічних проявів є розвиток поліорганної недостатності, котра відігравала провідну роль в танатогенезі.

Література

1. Возианова Ж.И. Грипп // Сучасні інфекції. – 2008. – № 1. – С. 4-7.
2. Rapid semiautomated subtyping of influenza virus species during the 2009 swine origin influenza A H1N1 virus epidemic in Milwaukee, Wisconsin / Bose M.E., Besk E.T., Ledebore N. et al. // J. Clin. Microbiol. – 2009. – V. 47, N 9. – P. 2779-2786.
3. Супотницький М.В. Пандемія «іспанки» 1918-1920 гг. в контексте других грипозних пандемий и «птичьего гриппа» // Медицинская картотека. – 2006. – № 11. – С. 31-34; № 12. – 15-25, 28-30; 2007. – № 1. – С. 16-22.
4. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Грипп: диагностика и лечение // Русс. мед. журн. – 2008. – Т. 16, № 22. – С. 1494-1502.
5. National pandemic influenza preparedness planning / Azziz-Baumgartner E., Smith N., Gonzales R. et al. // Influenza Other Respi Viruses. – 2009. – N 4. – P. 189-196.
6. High prevalence of amantadine resistance among circulating European porcine influenza A viruses / Krumbholz A., Schmidtke M., Bergmann S. et al. // J. Gen. Virol. – 2009. – V. 90, Pt 4. – P. 900-908.
7. Development of a real-time RT-PCR for the detection of swine-lineage influenza A (H1N1) virus infections / Carr M.J., Gunson R., Maclean A. et al. // J. Clin. Virol. – 2009. – V. 45, N 3. – P. 196-199.

**PATHOMORPHOLOGY OF THE A/H1N1
FLU IN TERNOPIL REGION IN 2009**

Ya.Ya. Bodnar, T.V. Datsko, V.D. Voloshyn, T.K. Holovata,
Yu.M. Orel, M.Ya. Furdela, L.P. Bodnar, Ye.Yu. Moskalchuk,
N.H. Franchuk

SUMMARY. *There are 38065 diseased persons with flu, acute respirators diseases and their complications according to data of Ministry of Health of Ukraine in the period from 29.10 to 14.11.2009 in the Ternopil region. The 21 peoples died between these. The*

absence of laboratory diagnostics and no reliable authentication of the Californian flu in a region doesn't allow simply to "lay" to all accidents morbidity and deaths the virus of A/H1N1 exactly. However, the some confirmed lethal accidents allowed to make the definite pathomorphological description of changes in the organs at a piggy flu, which, we hope, will help to make the verification of the disease yet on the treatment stage.

Key words: flu A/H1N1, pathomorphology.

© Ониськів Б.О., Голяченко О.М., Шульгай А.Г., 2009
УДК 616.921-036.22(447.84)

Б.О. Ониськів, О.М. Голяченко, А.Г. Шульгай
ЕПІДЕМІЯ ГРИПУ НА ТЕРНОПІЛЬЩИНІ
(МЕДИКО-СТАТИСТИЧНІ АСПЕКТИ)

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Вивчено стан захворюваності населення Тернопільської області в період піку епідемії грипу в жовтні-листопаді 2009 року. Встановлено рівні захворюваності в населення різних вікових груп та їх взаємозв'язки.

Ключові слова: грип, епідемія.

У структурі всіх інфекційних захворювань грип та респіраторні хвороби займають близько 75 %, а під час епідемій цей показник стрімко зростає і може сягати 90 % і більше [1-4]. На сьогодні грип залишається найбільш масовим інфекційним захворюванням, яке має швидке поширення та уражає велику кількість населення [2]. Серед штамів вірусів грипу найбільшу епідеміологічну небезпечку становить вірус грипу А, який лише за період з 1918 по 1977 р. викликав 6 пандемій.

У квітні 2009 року було встановлено, що штам вірусу грипу А/Н1N1 (свинячого грипу, який, як виявилось пізніше, отримав гени зі штамів грипу свиней Північної Америки, свиней Європи й Азії, пташиного і людського грипу) викликав захворювання населення Мексики та США, а пізніше і Канади, у зв'язку з чим ВООЗ на позачерговому засіданні

присвоїла йому 5 ступінь пандемічної загрози. Через поширення грипу на інші території, в тому числі в Європу, в червні 2009 року ВООЗ оголосила про 6 ступінь пандемічної загрози [2, 3].

На сьогодні, згідно з офіційними даними ВООЗ, опублікованими на сайті Міністерства охорони здоров'я України, у світі на свинячий грип захворіло 442 234 людини, з них 6051 померла [5-7]. Однак складність проблеми полягає не лише в новому штамі, а й у його поєднанні з так званим звичайним, або сезонним, грипом. В Україні зростання захворюваності на респіраторні інфекції стрімко почалося із середини жовтня 2009 року. Епідемічний початок припав на західні області України, і вже у вказаний час місяця захворюваність на грип і ГРВІ в Тернопільській області перейшла епідемічний поріг. У Тернопільській області було оголошено карантин, створено державну надзвичайну протиепідемічну комісію при облдержадміністрації для боротьби з грипом, яка розробила комплекс заходів, щоб подолати епідемію. Серед запланованих заходів слід назвати такі: карантин, забезпечення населення марле-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вими пов'язками, безперебійна робота швидкої допомоги, розгортання необхідної кількості ліжок, повне забезпечення лікувальних закладів необхідними медикаментами та дихальною апаратурою.

Важливим питанням для характеристики епідемічного процесу в області та розробки ефективних заходів запобігання поширеності грипу і ГРВІ під час епідемії є об'єктивна медико-статистична характеристика захворюваності населення області загалом, сільського населення та жителів обласного центру.

Метою нашого дослідження було провести медико-статистичний аналіз захворюваності населення Тернопільської області в період піку епідемії грипу і ГРВІ.

Матеріали і методи

Для оцінки стану захворюваності було використано щодобові дані обласної санітарно-епідеміологічної станції відносно захворюваності населення Тернопільської області в період піку епідемії з 29.10.2009 по 9.11.2009 року. Отримані дані піддано математичній і статистичній обробці, за результатами якої проведено динамічний статистичний аналіз.

Результати досліджень та їх обговорення

Аналіз щодобових результатів дослідження захворювання населення області показав, що на початок оголошення епідемії спостерігався високий рівень захворюваності, який у 5,9 разу перевищував епідемічний поріг. Як видно з таблиці 1, загалом в області за 12 днів (з 29.10 до 9.11) захворіло 32 640 людей, епідемічний поріг було перевищено в 3,7 разу з коливаннями від 6,7 (30.10) до 1,3 (7.11). За цей період померло 18 захворілих.

Динаміка захворюваності показує (мал.1), що в перші п'ять епідемічних днів захворюваність була високою і трималась майже на одному рівні: від 39,5 (на 10 000 населення області) у перший день після проголошення епідемії до 42,4 на 5-й день епідемії. Зниження захворюваності 31.10 та 01.11 припадало на вихідні дні (субота та неділя), а тому при згладжуванні динаміки шляхом укрупнення інтервалів ця закономірність чітко прослідковувалась. У подальші дні мало місце динамічне зниження показників захворюваності населення області, проте останні на 12-й день після проголошення епідемії ще в 2,6 разу перевищували епідемічний поріг.

Таблиця 1

Захворюваність на грип і ГРВІ в Тернопільській області під час епідемічного спалаху в жовтні-листопаді 2009 року

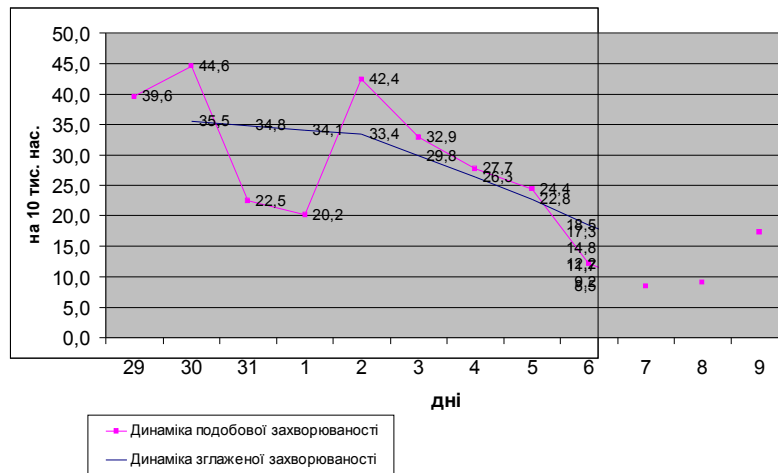
Дата	29.10	30.10	31.10	01.11	02.11	03.11	04.11	05.11	06.11	07.11	08.11	09.11	Разом
Число захворювань (абс.)	4333	4875	2461	2204	4636	2834	3032	2666	1770	932	1001	1896	32640
У скільки разів перевищено епідемічний поріг	5,9	6,7	3,4	3,0	6,3	3,9	4,1	3,6	2,4	1,3	1,4	2,6	3,7

Розрахунки захворюваності серед населення районів Тернопільської області та м. Тернополя показали також перевищення рівня епідемічного порогу (мал. 2, 3).

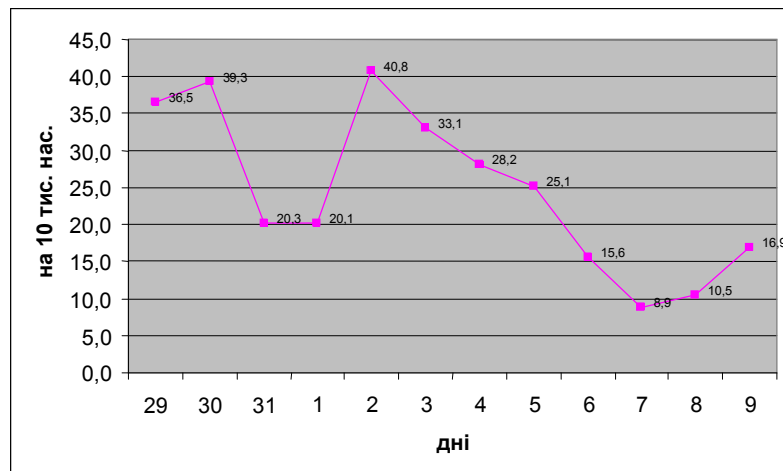
Прослідковувалась як в області в цілому, так і серед населення районів та м. Тернополя, загальна тенденція високої захворюваності протягом перших восьми днів після оголошення епідемії, яка більше ніж у 3 рази перевищувала епідемічний поріг. Причому в перші три дні захворюваність в обласному центрі була в 1,4-1,6 разу вищою порівняно з районами. Рівномірна динаміка зниження захворюваності мала місце, починаючи з 5-го

дня після оголошення епідемії. Необхідно звернути увагу на те, що у вихідні дні (31 жовтня-1 листопада; 7-8 листопада) спостерігалось різке зниження захворюваності як серед жителів області, так і м. Тернополя, після чого у перший робочий день мало місце стрімке підвищення цього показника. Останнє свідчить про те, що у вихідні дні різко зменшилось звертання населення за медичною допомогою, а серед тих, що звернулися, збільшилась питома частка тяжко хворих осіб, на користь чого вказують дані щодо госпіталізації у вихідні дні та перший день після вихідних.

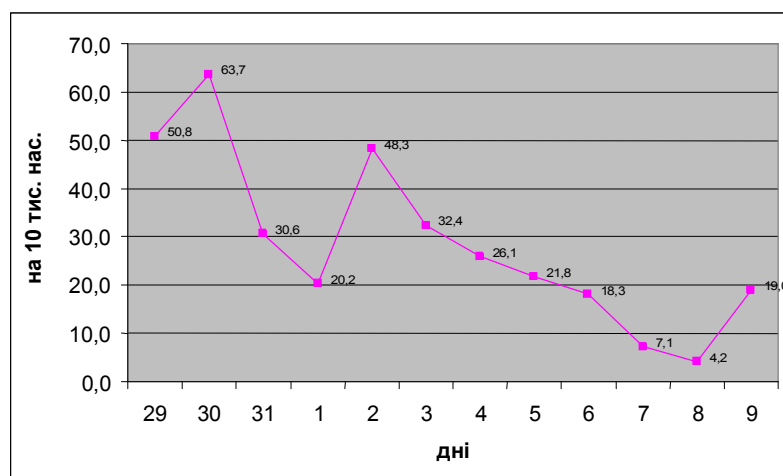
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 1. Динаміка захворюваності на грип і ГРВІ в Тернопільській області з 29.10 по 9.11.2009 року.



Мал. 2. Динаміка захворюваності на грип і ГРВІ по районах Тернопільської області з 29.10 по 9.11.2009 року.

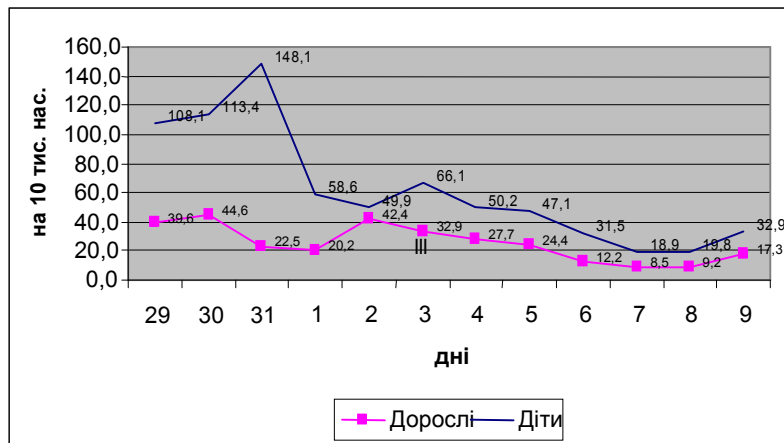


Мал. 3. Динаміка захворюваності на грип і ГРВІ у м. Тернополі з 29.10 по 9.11.2009 року.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз показників захворюваності дорослих і дітей показав (мал. 4), що серед дітей вона була значно вищою, порівняно з дорослими (в 5,6-2,6 разу), причому це перевищення в перші шість днів епідемії було приблизно вдвічі більшим, ніж у на-

ступні дні епідемії. Останнє наводить на думку, що дитячий організм є менш захищеним від ураження вірусною інфекцією, яка викликала епідемію, що необхідно враховувати при подальшому вивченні збудника.



Мал. 4. Динаміка захворюваності на грип і ГРВІ серед дітей і дорослих у Тернопільській області з 29.10 по 9.11.2009 року.

Аналізуючи захворюваність дітей різних вікових груп, встановлено, що вона була вищою в дошкільному віці (0-6 років), порівняно зі шкільним (7-14 років), в 1,5-4 рази, причому ця різниця зростала в міру перебігу епідемії. Такі дані чітко визначають, що за умов сьогоденної епідемії різні вікові групи дітей характеризуються різними рівнями захворюваності, причому фактором ризику для дітей є вік до 6 років.

Для визначення залежності рівня захворюваності населення і тяжкості перебігу хвороби проведено розрахунки відсотка госпіталізації серед

усіх осіб, що в аналізований період захворіли на грип і ГРВІ, а також окремо відсотка госпіталізації дітей (табл. 2).

Встановлено, що серед усіх захворілих він коливався від 4,44 до 15,02 %, а серед дітей – від 4,88 до 21,80 %. При цьому спостерігалися сильний зворотний зв'язок ($r = -0,89$) у всіх захворілих і зв'язок середньої сили ($r = -0,53$) у дітей між захворюваністю і відсотком госпіталізованих, тобто при вищій захворюваності був нижчий відсоток госпіталізації, що зумовлено, очевидно, різною тяжкістю перебігу захворювань.

Таблиця 2

Відсоток госпіталізації захворілих на грип і ГРВІ (%)

Дата	Госпіталізація серед усіх захворілих, %	Госпіталізація серед дітей, %
29.10.2009	6,09	5,34
30.10.2009	5,83	10,72
31.10.2009	7,96	9,93
01.11.2009	10,3	13,18
02.11.2009	5,37	4,88
03.11.2009	4,44	8,27
04.11.2009	7,12	8,51
05.11.2009	8,58	17,12
06.11.2009	11,29	8,61
07.11.2009	15,02	21,80
08.11.2009	8,99	13,46
09.11.2009	8,06	8,36
Коефіцієнт кореляції між рівнем захворюваності та відсотком госпіталізації	- 0,89	- 0,53

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Окремий аналіз було проведено також і серед медичних працівників області щодо їх захворюваності на грип і респіраторні інфекції в період епідемії. За доступними для аналізу даними встановлено, що в аналізований період спостереження (табл. 3) лише один раз у вихідний день захворюваність була нижчою порівняно з усім населенням, а в інші дні вона перевищувала загальний рівень

в 1,05-4,44 разу. Останнє свідчить про те, що під час сьогоднішньої епідемії, як і завжди було під час епідемій, найбільший рівень захворюваності спостерігався серед медичних працівників. Такі дані вимагають звернути особливу увагу на здоров'я медичного персоналу, який щоденно працює у безпосередньому осередку хвороби, створити ефективні методи і способи захисту лікарів.

Таблиця 3

Співвідношення захворюваності медичних працівників і населення Тернопільської області на грип і ГРВІ в період епідемії

Дата	05.11	06.11	07.11	08.11	09.11
Коефіцієнт співвідношення	1,55	4,44	1,64	0,33	1,05

Висновки

1. Як свідчать статистичні дані, в кінці жовтня на початку листопада 2009 року в Тернопільській області спалахнула епідемія грипу і ГРВІ. Епідемічний поріг було перевищено в середньому в 3,7 разу.

2. Найбільша захворюваність на грип та ГРВІ спостерігалася в перші п'ять днів епідемії, в наступні дні вона динамічно знижувалася.

3. На час епідемії захворюваність серед дітей була значно вищою, порівняно з дорослими і в різні дні (в інтервалі від 29 жовтня до 9 листопада) перевищувала у 2,6-5,6 разу.

4. У період піку епідемії захворюваність медичних працівників в 1,8 разу перевищувала загальну захворюваність населення.

Література:

1. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
2. Казаков В.М., Шлопов В.Г. Грип А (H1N1), «Свинячий грип»: пандемія (перші підсумки й перспектива розвитку). – Донецьк: Каштан, 2009. – 199 с.
3. Промежуточный протокол ВОЗ: Быстрые действия для сдерживания распространения начального появления пандемии гриппа // http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/RapidContProtOct15.pdf.

4. Савустьяненко А.В. Готовимся к борьбе со свиным гриппом // Новости медицины и фармации в Украине. – 2009. – № 8-9. – С. 14-15.

5. Інформація щодо захворюваності на грип та гострі респіраторні захворювання та їх ускладнення (пневмонії тощо) / <http://www.moz.gov.ua/ua/main/press/>

6. "Про створення науково-консультативної групи з опрацювання питань запобігання поширенню вірусу А(H1N1) при Міністерстві охорони здоров'я України: Наказ МОЗ № 163-адм. від 08.05.2009.

7. Про рішення Ради національної безпеки і оборони України від 30 жовтня 2009 року «Про невідкладні заходи щодо забезпечення національної безпеки в умовах спалаху пандемічного грипу в Україні». Указ Президента України № 889/2009 від 30.10.2009.

THE EPIDEMIC OF INFLUENZA IN TERNOPIL (MEDICAL-STATISTICAL ASPECTS)

B.O. Onyskiv, O.M. Holyachenko, A.H. Shulhay

SUMMARY. State of morbidity in population of Ternopil region during the peak of influenza epidemic in October and November 2009 is discussed. The levels of morbidity in population of different groups, age and their relationships are demonstrated.

Key words: influenza, epidemic.

В.П. Марценюк, Н.В. Цяпа, М.О. Кашуба, О.М. Кучвара

ІНФОРМАЦІЙНО-СТАТИСТИЧНИЙ ПІДХІД ДО МОДЕЛЮВАННЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ІНФЕКЦІЙНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НА ПРИКЛАДІ ЕПІДЕМІЇ ГРЗ В ПЕРІОД ЖОВТЕНЬ-ЛИСТОПАД 2009 РОКУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У роботі здійснено аналіз підходів до моделювання розповсюдження інфекційного захворювання. Використовуючи SIR-моделі, вивчається епідемія ГРЗ в Тернопільській області в період жовтня-листопада 2009 року.

Ключові слова: епідемія ГРЗ, SIR-модель.

При несподіваному виникненні епідемій (спалахів захворювань) надзвичайна ситуація на уражених територіях різко змінюється і формується складна обстановка з дуже мінливою динамікою. Ці обставини стають визначальними, особливо на тлі дефіциту часу і ресурсів, які необхідні для протидії епідеміям (спалахам). У таких умовах поспішні або хаотичні дії фахівців органів охорони здоров'я можуть негативним чином вплинути на організацію і реалізацію заходів боротьби із збудниками, понизити ефективність заходів допомоги постраждалому населенню [1].

Основні чинники, які зумовлюють складність вирішення завдань оперативного аналізу і прогнозу розвитку епідемій (спалахів) ГРЗ, а також завдань протидії, такі: 1) масовість і висока швидкість розповсюдження патогенів, коли в короткий період часу можлива поява великого числа хворих людей; 2) «збої» в роботі медичних установ і органів охорони здоров'я, коли число уражених людей стає надзвичайно великим, а можливості наявних сил і засобів для протидії ГРЗ обмежені; 3) гострота або навіть криза в розвитку санітарно-епідеміологічної обстановки в осередках ураження через початкову невідповідність наявних можливостей і реальних потреб в засобах протидії ГРЗ; 4) необхідність швидкого (оперативного) аналізу і прогнозу обстановки з виробленням адекватного рішення для організації

реалізації і управління силами і засобами протидії з єдиного центру з метою виявлення, локалізації і ліквідації епідемій при мінімальних соціальних та інших наслідках.

У цих умовах особливого значення набувають випереджаючі наукові дослідження щодо аналізу і прогнозу вірогідних сценаріїв розвитку епідемій ГРЗ. Технології з математичного і комп'ютерного моделювання епідемій (адекватний науковий інструментарій) дозволяють завчасно оцінювати масштаби і наслідки епідемій ГРЗ.

За даними ВООЗ, у найближчі роки очікується зростання інфекційної патології, що зумовлено відомими екологічними і соціально-економічними проблемами: низьким рівнем життя і майже повною відсутністю у більшості населення планети адекватної медичної допомоги. Згідно з прогнозами, в першій половині поточного століття в будь-якій географічній точці планети слід чекати епідемії або спалахів як «нових», так і «старих» інфекційних захворювань.

Метою даної роботи є здійснення аналізу наявних підходів до інформаційно-статистичного епідеміологічного моделювання та використання їх для аналізу і прогнозування епідемії ГРЗ в Тернопільській області в період жовтня-листопада 2009 року.

Матеріали і методи

Початок застосування математичних методів при вивченні епідемій був покладений Даниїлом Бернуллі в середині XVII століття (Bernoulli, 1760). Він вперше застосував найпростіший математичний апарат для оцінки ефективності профілактичних щеплень проти натуральної віспи. Після цього була тривала перерва, яка завершилася роботами англійського вченого Уільяма

Фарра [2]. Він вивчав і моделював статистичні показники смертності населення Англії (Уельсу) від епідемії натуральної віспи в 1837-1839 рр. Цей вчений вперше отримав математичні моделі показників «руху» епідемії натуральної віспи у вигляді статистичних закономірностей, що дозволило йому в підсумку побудувати прогностичну модель даної епідемії.

На початку XX століття статистичний підхід У. Фарра у вивченні епідемій був переосмислений і потім розвинений в роботах Джона Браунлі, в яких він аналізував статистичні закономірності «руху» епідеміологічних показників за допомогою маловідомих методів математичної статистики. Проте цей статистичний підхід у вивченні закономірностей розвитку епідемій істотно відрізняється від аналітичного підходу, який був запропонований в кінці XIX століття спочатку в Росії [3], а потім в Англії [4]. Завдяки цим дослідникам, на початку XX століття були сформульовані основи сучасної теорії математичного моделювання епідемій, розроблені перші прогностичні моделі епідемій (кір, вітрянка, малярія і ін.), вивчені їх основні властивості, отримані аналітичні формули для прогнозування епідемій.

У 20-ті роки XX століття аналітичний підхід отримав подальший розвиток серед учених Великобританії [5]. Теоретичні роботи цих учених і сьогодні широко цитуються і використовуються вченими Заходу в аналізі і прогнозі епідемій (спалахів) актуальних інфекцій (грип і ГРВІ; холера і ГКІ; парентеральні гепатити В і С; ВІЛ/СНІД, сифіліс і гонорея та ряд інших інфекцій).

З появою в середині 50-х років XX століття перших електронно-обчислювальних машин (ЕОМ) став формуватися наступний етап, коли число наукових робіт і публікацій з математичного і комп'ютерного моделювання епідемій стало швидко збільшуватися.

У роботах того часу почали з'являтися все більш складні математичні моделі, в яких істотну роль відігравали випадкові чинники епідемічного процесу, тому більшість моделей цього періоду мала стохастичний (імовірнісний) характер, а робочим апаратом була теорія вірогідності і випадкових процесів. Цей етап був пов'язаний з «натиском» на епідеміологію «чистих» математиків, яким вдалося створити безліч абстрактних моделей, але з вельми обмеженим епідеміологічним змістом [6].

Наступний етап, який стосується другої половини XX століття, був пов'язаний зі швидким прогресом в галузі комп'ютерних технологій (розроблені могутні комп'ютери з новітніми інструментами програмування і моделювання).

У 60-70-ті роки в країнах Заходу були розроблені нові типи детермінованих і стохастичних моделей епі-

демій, орієнтовані на вивчення закономірностей розвитку соціально значущих вірусних і бактерійних інфекцій. Проте, незважаючи на високу складність таких моделей і витонченість математичного апарату, більшість моделей продовжувала мати абстрактний характер, тобто вони були слабо пов'язані з постановкою і розв'язком практичних завдань епідеміології. Річ у тому, що провідні наукові центри з вивчення епідемій в США і в країнах Західної Європи у той час розташовувалися в університетах або в медичних школах при університетах, які були достатньо далекі від реальних проблем епідеміології, її реальної практики. У свою чергу, епідеміологи погано сприймали абстрактні математичні (детерміновані або стохастичні) моделі епідемій та спалахів і не могли їх поєднувати з практичними потребами.

Таким чином, в 70-ті роки XX століття на Заході намітився серйозний розрив між «чистою» теорією математичного моделювання епідемій і реальною практикою застосування цієї теорії в епідеміології.

Перші дослідження, які намітили шляхи подолання вказаного розриву, були виконані в 60-ті роки в СРСР акад. О.В. Барояном і проф. Л.А. Рвачовим [7-9]. Ними розроблена нова методологія математичного моделювання епідемій – епіддинаміка. Дана методологія [8] оснований на методі наукової аналогії в відображенні епідемічного процесу (процес «перенесення» збудника інфекції від хворих до здорових) з процесом «перенесення» матерії (енергії, імпульсу і ін.) в рівняннях математичної фізики [10]. Дійсно, в ході розвитку епідемії серед населення території, ураженої інфекційним захворюванням, формується складний процес «перенесення» популяції збудника, що самопідтримується, на популяцію сприйнятливих людей. Епідеміологічний зміст даного процесу пов'язано з адекватним його відображенням як в календарному часі « t », так і у «внутрішньому часі» « τ », яке фіксує розвиток інфекційного захворювання у безлічі осіб, уражених інфекцією. Система рівнянь, що описує розвиток епідемічного процесу, є системою нелінійних рівнянь в частинних похідних з відповідними початковими і крайовими умовами, дуже «схожими» з рівняннями гідродинаміки [11].

Із застосуванням цієї методології в Інституті епідеміології та мікробіології ім. М.Ф. Гамалеї АМН СРСР в 60-70-ті роки були розроблені унікальні моделі епідемій грипу для території СРСР, які складені на основі балансів «потоків» індивідуумів, що проходять основні стадії-стани інфекційного процесу типу SEIR, де: S – сприйнятливий, E – в інкубації, I – інфекційні хворі, R – що перехворіли.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Математична модель епідемії грипу «Барояна–Рвачова» є системою нелінійних інтегро-диференціальних рівнянь в частинних похідних з відповідними крайовими і початковими умовами:

1. Епідемічний процес:

$$a) dX(t)/dt = -[\lambda/P(t)] \times [X(t) \times Y(\tau, t) d\tau];$$

$$b) \partial U(\tau, t)/\partial t + \partial U(\tau, t)/\partial \tau = -\gamma(\tau) \times U(\tau, t);$$

$$c) \partial Y(\tau, t)/\partial t + \partial Y(\tau, t)/\partial \tau = \tau(t) \times U(\tau, t) - \delta(\tau) \times Y(\tau, t);$$

$$d) dZ(t)/dt = \int \delta(\tau) \times Y(\tau, t) d\tau.$$

2. Крайові умови: а) $U(0, t) = [\lambda/P(t)] \times [X(t) \times Y(\tau, t) d\tau];$

$$b) Y(0, t) = 0.$$

3. Початкові умови:

$$a) X(t_0) = \alpha \times P(t_0); Z(t_0) = (1 - \alpha) \times P(t_0);$$

$$b) U(\tau, 0) = U(\tau); \text{ при } 0 < \tau < \tau_u;$$

$$c) Y(\tau, 0) = Y(\tau); \text{ при } 0 < \tau < \tau_y,$$

де: $t > 0$ – календарний час розвитку епідемії (дні); $\tau > 0$ – «внутрішній» час розвитку інфекційного процесу; λ – середня частота передачі збудника від інфекційних хворих $Y(t)$ до сприйнятливих $X(t)$; $\gamma(\tau)$ – функція розвитку періоду інкубації; $\delta(\tau)$ – функція розвитку інфекційного періоду; P – населення території, ураженої грипом (тис. чол.); $\alpha > 0$ – частка сприйнятливих серед населення.

Нова модель епідемій грипу на території СРСР має адекватний медико-біологічний зміст, оскільки відображає особливості розвитку як індивідуальних, так і «колективних» процесів грипозної інфекції серед сприйнятливого населення багатьох міст, уражених збудником. Ефективність моделювання епідемій грипу була продемонстрована в 70-ті роки при прогнозуванні більше 170 епідемій на території понад 100 міст СРСР [7].

Нова методологія моделювання епідемій істотно вплинула на дослідження з математичного і комп'ютерного моделювання епідемій в СРСР. Так, до кінця 90-х років за її допомогою була реалізована унікальна «колекція» математичних (комп'ютерних, у вигляді Windows-додатків) моделей для вивчення епідемій і спалахів значимих інфекцій з феноменологією типу SENImRF, де: E_n – «n» стадій інкубаційного періоду; I_m – «m» стадій (різних клінічних форм інфекційного захворювання); R – ті, що перехворіли захворюванням, F – померлих від ускладнень.

Результати досліджень та їх обговорення

Прогнозування загальної чисельності хворих на ГРЗ в Тернопільській області. Логістичне рівняння найчастіше асоціюється з вивченням динаміки популяції в умовах залежності від щільності народжуваності та смертності. Однак вона природно виникає при вивченні епідеміологічних систем (це було вперше показано в роботі [12]).

Нижче сформулюємо конструктивний спосіб побудови логістичного рівняння для розміру популяції інфікованих внаслідок епідемії осіб. Для цього вводяться такі шість параметрів:

– $\beta \in (0, 1)$ – миттєва швидкість інфікування;

– $\gamma \in (0, 1)$ – миттєва швидкість одужування;

– $c \in (0, 1)$ – коефіцієнт пропорційності до числа N осіб, що зустрічаються протягом короткого періоду часу. Тобто cN – це число контактів протягом короткого проміжку часу;

– P – ймовірність того, що жодна зустріч не призведе до передачі захворювання;

– K – стерпний обсяг середовища в термінах максимального числа особин, які можуть бути інфікованими;

– N_0 – початкова чисельність захворілих в межах заданої популяції;

T_0 – початковий момент часу, при якому ця чисельність існує.

Модель має вигляд:

$$\frac{dN}{dt} = \beta(1 - P^{cN})N - \gamma N - (\beta - \gamma) \frac{N^2}{K}$$

Зробивши ряд припущень для моделювання числа хворих на ГРЗ осіб в Тернопільській області, було обрано таку спрощену логістичну модель:

$$\frac{dI(t)}{dt} = rI(t) \left\{ 1 - \frac{I(t)}{K} \right\} \quad (1)$$

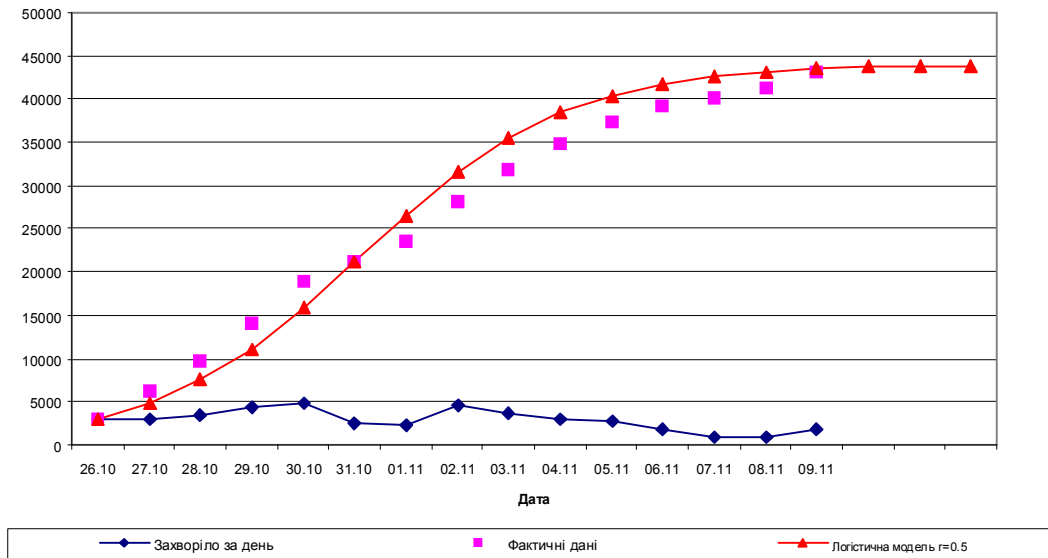
Тут r – миттєва швидкість розповсюдження захворювання (тобто середня частка хворих, що з'являються за одиницю часу – в даному випадку за одну добу), K – максимально можливе число інфікованих осіб. Відомий явний аналітичний розв'язок моделі (1):

$$I(t) = \frac{KI_0 e^{rt}}{K + I_0(e^{rt} - 1)}$$

На основі експериментальних даних Тернопільської СЕС щодо епідемії ГРЗ в період жовтня-листопада 2009 року було встановлено такі значення параметрів моделі (1). Аналізуючи кількість усіх хворих на ГРЗ (мал. 1), встановлено значення миттєвої швидкості розповсюдження захворювання $r=0,5$ доба⁻¹ при максимально можливому числі інфікованих $K=44\ 000$ осіб.

На малюнку 2 показано порівняння з фактичними даними результатів моделювання при різних

Кількість усіх хворих на ГРЗ в Тернопільській області (включаючи місто)

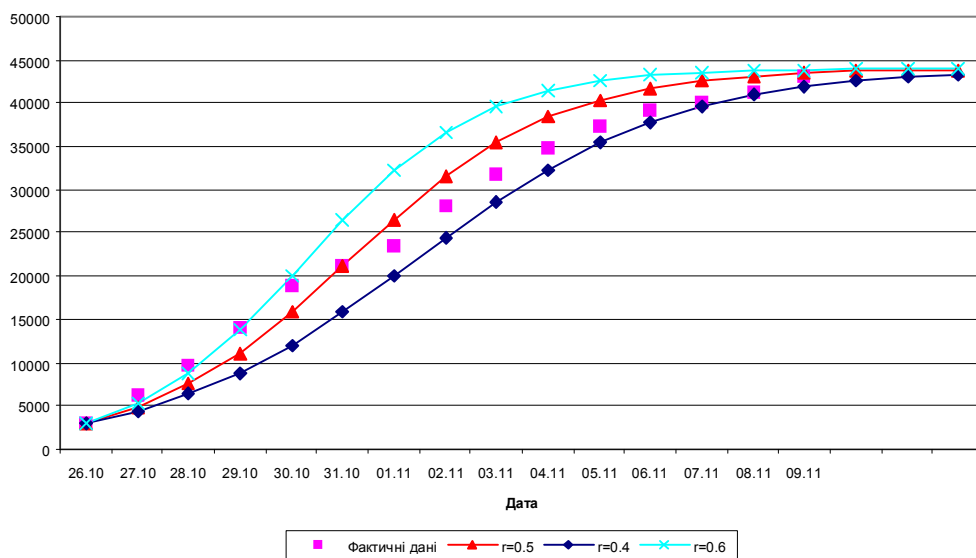


Мал. 1. Моделювання кількості усіх хворих на ГРЗ в Тернопільській області на основі моделі (1).

значеннях миттєвої швидкості розповсюдження захворювання. Такі ж дослідження було проведено для хворих на ГРЗ осіб дорослого та дитячого віку. Так, для осіб дорослого віку встановлено значення $r=0,6$ доба⁻¹ при $K=18\ 000$ (мал. 3),

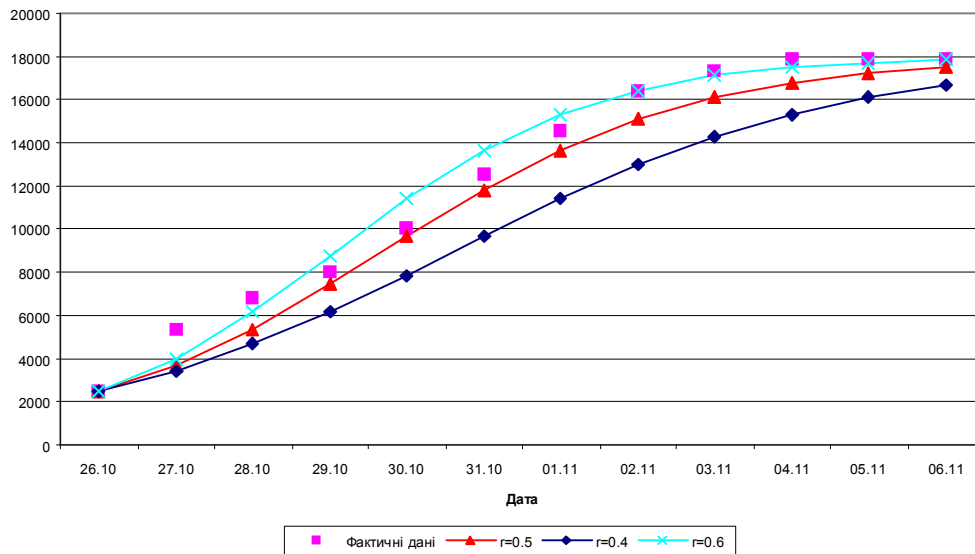
тоді як для дітей $r=0,4$ доба⁻¹ при $K=16500$ (мал. 4). Така різниця у швидкості розповсюдження свідчить і про дієвість карантинних заходів, запроваджених з перших днів епідемії у школах та дитячих садках.

Кількість усіх хворих на ГРЗ в Тернопільській області (включаючи місто)

Мал. 2. Результати моделювання на основі (1) при різних значеннях параметра r .

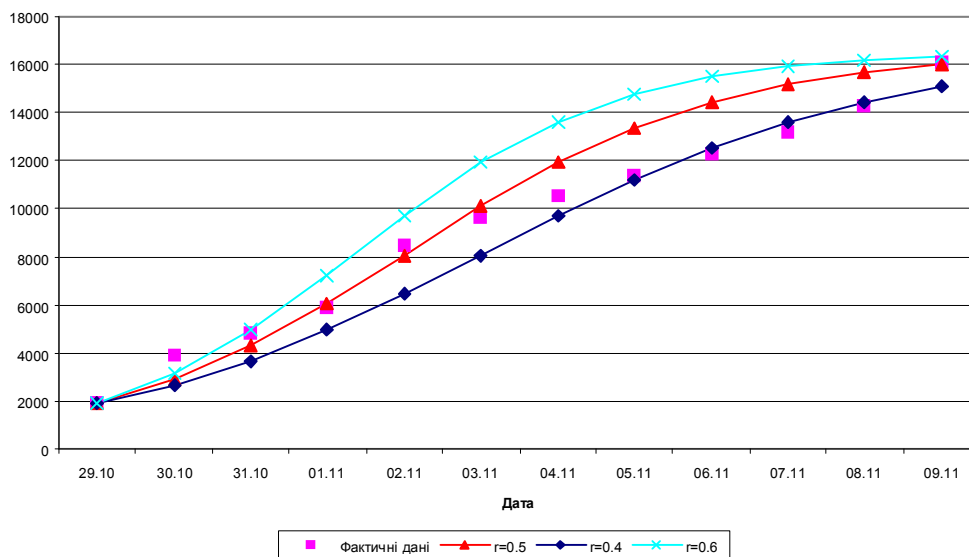
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кількість дорослих хворих на ГРЗ в Тернопільській області (включаючи місто)



Мал. 3. Результати моделювання розповсюдження ГРЗ серед дорослого населення Тернопільської області.

Кількість дітей хворих на ГРЗ в Тернопільській області (включаючи місто)



Мал. 4. Результати моделювання розповсюдження ГРЗ серед осіб дитячого віку Тернопільської області.

Основні і досить таки невтішні для перспектив безпеки результати можна отримати вже з аналізу класичних моделей епідемій.

Проста епідемічна модель

Розглянемо просту епідемічну модель, в якій припускається, що довільна особа популяції, яка

складається із *сталої* кількості (N) осіб, може знаходитися лише в двох станах: вразливого (S) і інфікованому (I), $S + I = N$. Припустимо, що кожна інфікована особа є носієм вірусу, який *випадковим чином* вибирає в доступному просторі потенційну «жертву» із знову ж таки *середньою сталою*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

швидкістю β за одиницю часу (на пошук і зараження однієї особи в середньому затрачається $1/\beta$ одиниць часу).

Так, на основі попереднього аналізу даних Тернопільської обласної СЕС та моделі (1) (в якій роль β відіграє параметр r) бачимо, що на інфікування однієї особи в середньому затрачалося 2 доби, при цьому для дорослих цей час становив 1,67 доби, а осіб дитячого віку – 2,5 доби.

Ввівши змінні $i = I/N$ та $s = S/N$, отримаємо рівняння динаміки частки інфікованих осіб:

$$\frac{di}{dt} = \beta(1-i)i \quad (2)$$

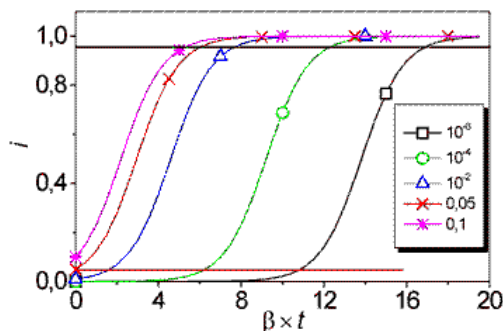
Рівняння (2) має аналітичний розв'язок. Припускаючи, що в початковий момент часу $t_0 = 0$ частка інфікованих осіб складає i_0 , отримуємо залежність:

$$i(t) = \frac{i_0 \exp(\beta t)}{1 + i_0 (\exp(\beta t) - 1)}, \quad (3)$$

з якої випливає, що епідемія в прийнятій моделі повністю визначається двома параметрами: швидкістю розповсюдження вірусу (β) і початковою зараженістю розглядуваної популяції (i_0).

(3) – це логістична функція. З даних Тернопільської обласної СЕС від 26.10.2009 випливає, що $i_0 \sim 10^{-3} \dots 10^{-4}$, тобто можна припускати, що ГРЗ почали розповсюдження в області з кількох сотень осіб.

Динаміка функції (3) характеризується трьома чітко відмінними етапами (мал. 5).



Мал. 5. Розвиток епідемії залежно від первинної зараженості популяції. Час представлено в одиницях $\beta \times t$ (тобто в періодах інфікування).

1-й етап – порівняно повільне (але тим не менше експоненційне) наростання зараженості до порогового рівня $i_{\text{пор}} \approx 0,05$ (червона горизон-

тальна пряма на мал. 1). Швидкість подвоєння частки заражених осіб дорівнює $\ln(2)/\beta$.

2-й етап – фаза спалаху (outbreak) в діапазоні $0,05 < i < 0,95$. Її тривалість визначається лише швидкістю розповсюдження β і приблизно дорівнює $5,89/\beta$. Так, для епідемії ГРЗ в Тернопільській області при $\beta=0,5$ тривалість даної фази становить 11,78 доби.

3-й етап – насичення, $i > 0,95$ (чорна горизонтальна пряма на мал. 1). На цій ділянці при випадковому розповсюдженні вірусів інфіковані особи контактують переважно одна з одною, тому «вцілілі» особи можуть залишатися «чистими» неозначено тривалий час.

Для досягнення порогу насичення $i=0,95$ вимагається час

$$\frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{0,95 - 0,95i_0}{0,05i_0} \right],$$

з чого випливає, що динаміка епідемії не залежить від масштабів популяції або підпопуляції (в межах застосовності розглядуваної моделі). Наприклад, місто чисельністю 236 тис. мешканців, в якому в початковий момент часу буде інфіковано 670 осіб, буде практично повністю заражене за той же час, що й уся одномільйонна область, де в початковий момент виявиться 3000 інфікованих осіб.

Обчислення порогу насичення на основі моделі (1) показують, що для Тернопільської області він буде досягнутий через 17,62 доби, тоді як для міста Тернопіль – через 16,08 доби.

З отриманих раніше математичних результатів випливає, що:

1. Стан колективного імунітету популяції відносно зараження певним вірусом є головною загрозою. Показано, що навіть віруси, які розповсюджуються випадковим чином і, отже, є найповільнішими, здатні швидко вразити міста і країни.

2. Експоненційний ріст кількості інфікованих в будь-якій популяції свідчить про відсутність захисних механізмів або про їх повну неефективність.

3. Механізм «випадкового інфікування» обмежується на початку епідемії швидкістю розповсюдження вірусів у популяції. Значно її підвищують такі фактори: виділення для кожного вірусу певного фрагмента популяції, пошук придатних «мішеней» в зараженій популяції і ін. Якщо, наприклад, сприйнятливою до вірусу є лише половина популяції, то з (2) випливає, що це еквівалентне подвоєнню швидкості зараження кожні $1/\beta$ діб.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. Миттєва швидкість поширення вірусу β значною мірою залежить від руху вірусу в межах популяції.

5. Системи раннього оповіщення про розвиток епідемії виявляються ефективними лише на ділянці $i \ll i_{\text{пор}}$ і при вкрай низьких значеннях β .

Так, оскільки час настання порогу спалаху епідемії в даній моделі може бути розрахований за формулою:

$$t_{\text{пор}} = \frac{1}{\beta} \ln \left[\frac{0,05 - 0,05i_0}{0,95i_0} \right],$$

то за даними Тернопільської обласної СЕС для області (значення $i_0 = 0,002834$ та $\beta = 0,5$) цей час би склав не більше 5-6 діб, а для міста Тернопіль (значення $i_0 = 0,006085$ та $\beta = 0,5$) 4 доби.

6. Епідемія стає згубнішою, якщо відбувається масштабне попереднє зараження. Чим ближче i_0 до $i_{\text{пор}}$, тим ширшими можуть виявитися наслідки враження вірусом (мал. 5).

Аналіз епідемії ГРЗ в Тернопільській області в період з 26.10.09 по 09.11.09 на основі простої моделі (1)-(2) показав задовільний збіг результатів моделювання з реально спостережуваною динамікою епідемії. Разом з тим, як за допомогою моделі (1) на основі експериментальних даних можуть бути встановлені показники, пов'язані із швидкістю розповсюдження захворювання, при аналізі епідемії ГРЗ в Тернопільській області вона не дає бажаного оцінювання граничного значення числа інфікованих осіб.

SIR-модель та її варіанти

Фактори, що забезпечують згасання епідемій, можна оцінити на моделі, в якій особи популяції існують в трьох станах: вразливому (S), зараженому (I) та невразливому (R). $S + I + R = N$. Спочатку вважатимемо, що особи є невразливими лише після лікування від інфекції (за умови відсутності прошарку щеплених осіб). Введемо швидкість розповсюдження вірусу β та *сталу середню швидкість «імунізації»* за одиницю часу γ , відому також як середню швидкість одужання. Тобто $1/\gamma$ – середній період інфікування. Отримуємо систему рівнянь:

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -\beta is \\ \frac{di}{dt} = \beta is - \gamma i \\ \frac{dr}{dt} = \gamma i \end{cases} \quad (4)$$

У цій моделі існує порогова умова для розвитку епідемії. На ділянці зростання $i(t)$ похідна di/dt повинна бути більше 0. Оскільки $s(t)$ неперервно зменшується за рахунок інфікованих осіб, то отримуємо, що для початку епідемії потрібно:

$$s(0) > \gamma/\beta \equiv \rho \quad (5)$$

На жаль, ця умова виконується дуже легко, оскільки γ визначається людською легковажністю до свого здоров'я та необхідністю специфічного для вірусу лікування, а β – постійно зростаючими переміщеннями людей і разом з ними вірусів. Частка вразливих осіб переважно дуже велика. Тому практично завжди β на багато порядків переважає γ . Наприклад, при моделюванні епідемії ГРЗ в Тернопільській області у жовтні-листопаді 2009 р. узгодження з реальними даними досягнуте при співвідношенні $\beta/\gamma \sim 10^2$.

Модель (4) було використано для аналізу епідемії ГРЗ у Тернопільській області. При цьому найкраще узгодження з експериментальними даними було досягнуто при встановлених значеннях параметрів: для швидкості розповсюдження захворювання $\beta=0,5$ особа⁻¹×доба⁻¹ та середньої швидкості одужання $\gamma=0,005$ доба⁻¹ (мал. 6).

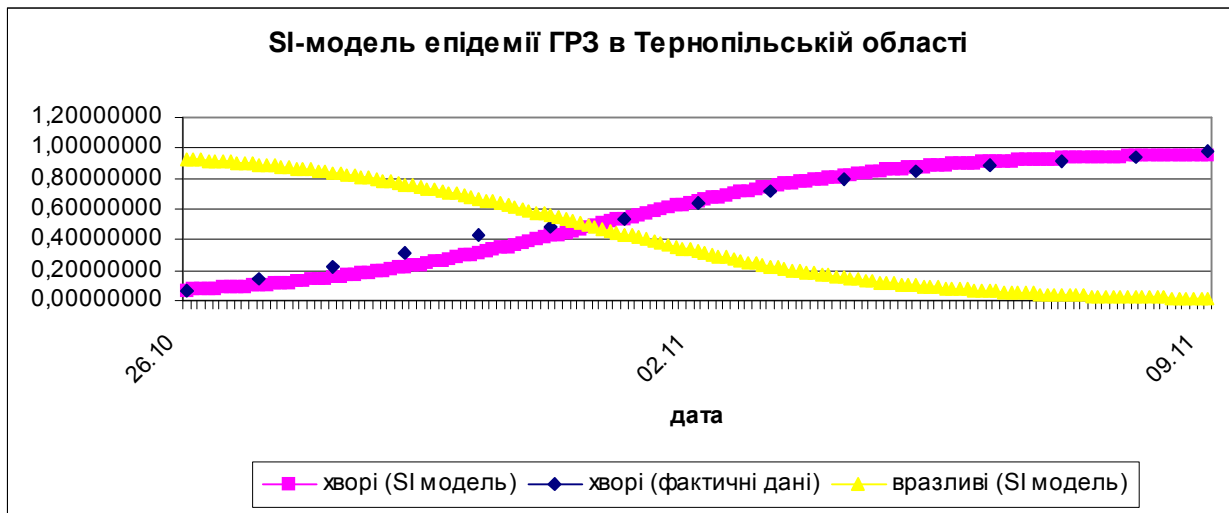
В реальних умовах «імунітет» шляхом вжиття протиепідемічних заходів набувають не лише інфіковані особи (I), але й вразливі (S). Припускаючи, що середня швидкість імунізації приблизно однакова для осіб обох типів і дорівнює (настільки ж малій) величині γ , отримуємо:

$$\begin{cases} \frac{di}{dt} = \beta i(1-r-i) - \gamma i \\ \frac{dr}{dt} = \gamma(1-r) \end{cases} \quad (6)$$

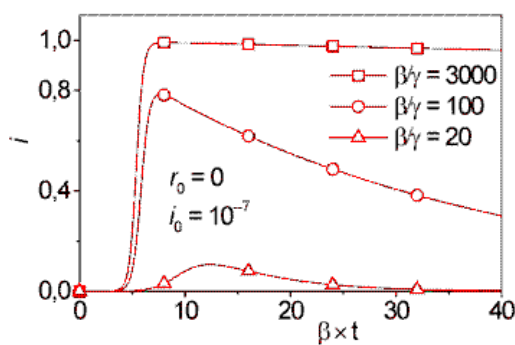
і умова розвитку епідемії (5) зберігається.

$r(t) = 1 - \exp(-\gamma t)$, звідки випливає, що при досить великому часі будь-яку епідемію теоретично можна було б здолати. Проблема полягає лише в тому, що цей час може виявитися неприпустимо тривалим.

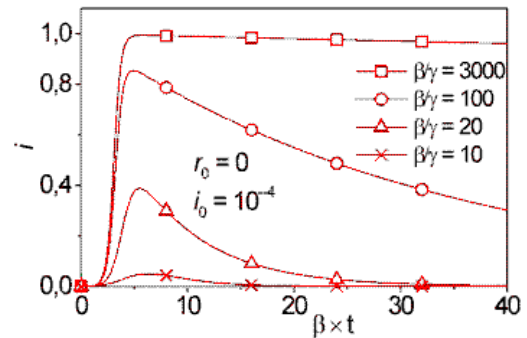
Як видно з малюнків 7 і 8, при «вакцинації» вразливих осіб для помітного епідемічного спалаху необхідно, щоб швидкість інфекціонування перевищувала швидкість імунізації на два порядки і більше, для того, щоб за час порядку $1/\gamma$ був пройдений поріг спалаху $i_{\text{пор}}$. На сьогодні сучасні віруси ГРЗ безперешкодно долають таку умову. Можливим виходом було б миттєве реагування та невідкладне запровадження адекватних лікувально-профілактичних заходів.



Мал. 6. Порівняння результатів моделювання на основі SI-моделі (4) з реальними даними.



Мал. 7. Динаміка розвитку епідемії в системі (6) при порівняно малій початковій зараженості популяції (10^{-7}). При $\beta/\gamma < 15$ спалах епідемії не відбувається.



Мал. 8. Динаміка розвитку епідемії в системі (6) при значній початковій зараженості популяції (10^{-4}). В цьому випадку порогове значення $\beta/\gamma < 9$.

Це послужило б суттєвим фактором обмеження епідемічних ризиків, звичайно при умові, що самі протиепідемічні заходи не будуть порушувати працездатність імунної системи і створювати для неї нові небезпечні загрози.

На практиці ж імунізація незаражених осіб здійснюється набагато повільніше, відповідно до принципу «поки грім не вдарить». До того ж частина осіб, які одужали, так і залишаються під загрозою захворювання на ГРЗ, а при розширенні популяції з'являються нові особи, які також вразливі для вірусів. Тому регулярно можуть відбуватися повторні епідемічні спалахи.

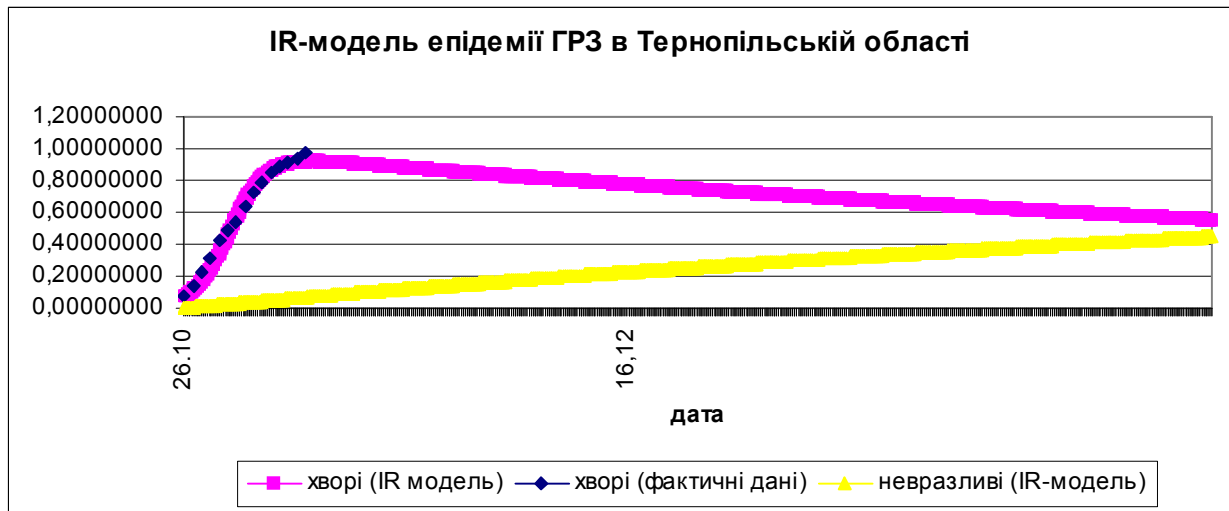
Модель (6) було використано для аналізу епідемії ГРЗ в Тернопільській області (мал. 9). Мо-

дель показує, що при такому співвідношенні параметрів β та γ вимагається тривалий час на повне подолання епідемії.

Динаміка системи із змінним числом осіб буде визначатися швидкістю приросту нових вразливих (S) осіб α :

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -\beta i s - (\gamma + \alpha) s + \alpha \\ \frac{di}{dt} = \beta i s - (\gamma + \alpha) i \\ \frac{dr}{dt} = \gamma(1 - r) - \alpha r \end{cases} \quad (7)$$

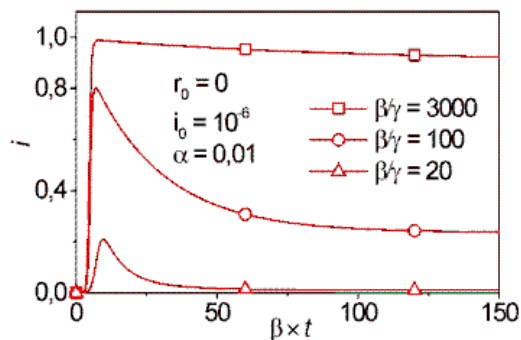
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Мал. 9. Порівняння даних моделювання (6) з фактичними даними. Співвідношення параметрів $\beta/\gamma=100$.

Тепер умова розвитку епідемії має вигляд:

$$s > (\gamma + \alpha)/\beta \quad (8)$$

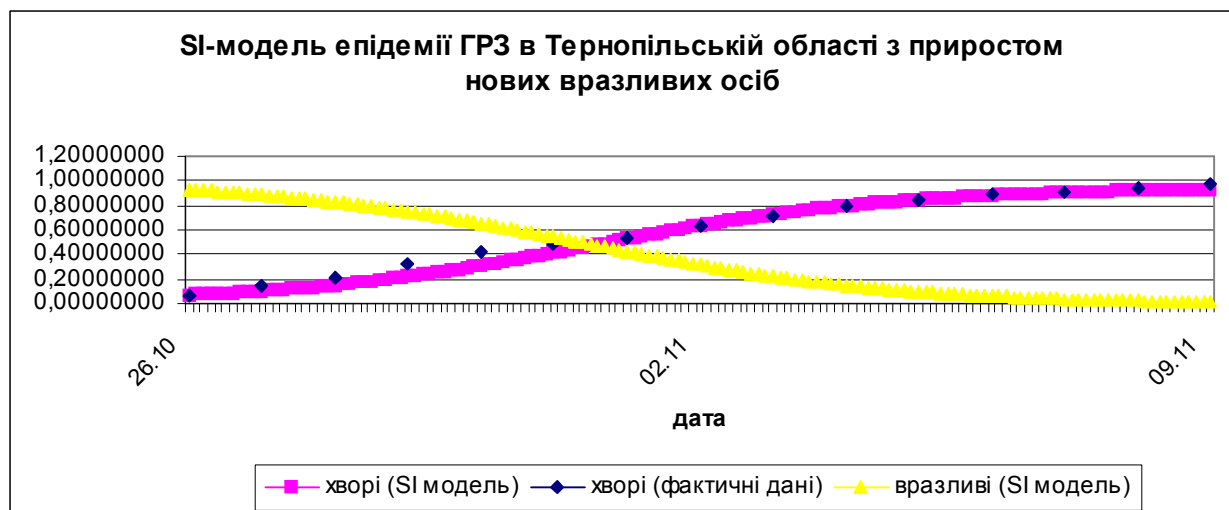


Мал. 10. Динаміка розвитку епідемії в системі (7).

При використанні моделі (7) для аналізу епідемії ГРЗ в Тернопільській області найкращий збіг з експериментальними даними було отримано при значенні параметру $\alpha=10^{-5}$. Тобто в моделі має місце дуже незначний зовнішній приріст інфікованих осіб.

Висновки

1. На основі проведеного аналізу існуючих інформаційно-статистичних підходів до аналізу розповсюдження інфекційних захворювань для моделювання епідемії ГРЗ в Тернопільській області було обрано два класи моделей – найпростішу на основі рівняння логістичного типу та SIR-модель для розрахунку частки інфікованих, вразливих та невразливих осіб.



Мал. 11. Порівняння даних моделювання (8) з фактичними даними.

2. Модель логістичного типу дозволяє описати спалах епідемії і досягнення її пікового значення. При цьому вимагається порівняно з SIR-моделлю менше інформації, а саме лише відомість про швидкість розповсюдження вірусу та значення пікового розповсюдження захворювання.

3. Порівняно з найпростішою моделлю SIR-моделі дозволяють описати процес «згасання» епідемії. При цьому вимагається інформація про середній час інфікування, а також про ймовірність «прибуття» нових носіїв інфекції.

4. Прогнозування подальших спалахів епідемії ГРЗ потребує залучення апарату динамічних систем із запізненням, що повинно бути проаналізовано авторами в наступних дослідженнях.

5. Моделі, представлені в роботі, розраховані на один вид збудника, тоді як для сезонного спалаху характерна поліетіологічність.

6. Ефективним заходом для зниження епідемічного процесу, що, безумовно, впливає на характер кривих на малюнках 1, 6, 9, 11 і параметрів епідемічних SIR-моделей β та γ , є введення карантинних заходів.

Література

1. Супотницький М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. – М.: Вузовская книга, 2000. – 376 с.
2. Farr W. Progress of epidemics. 2-d Report of the regist. General of England and Wales 1840, London.
3. Енько П.Л. О ходе эпидемий некоторых заразных болезней // Врач. – 1889. – № 46-48.
4. Ross R. Proc. Roy. soc., 1916.92.1917.93.
5. Kermack W., Mc. Kendrick A. The contribution to the mathematical theory of epidemics. Proc. Roy. Soc. London, 1927, 115, 1932, 138, 1933, 141; J. Hyg., Cambridge, 1937, 37, 1939, 39.
6. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. – М.: МИР, 1970. – С. 326.
7. Бароян О.В., Рвачев Л.А. Математика и эпидемиология. – М.: Знание, 1977. – С. 63.
8. Бароян О.В., Рвачев Л.А., Иванников Ю.Г. Моделирование и прогнозирование эпидемий гриппа для территории u1057 СССР. – М.: ИЭМ. им. Н.Ф. Гамалеи, 1977. – С. 546.
9. Бароян О.В., Рвачев Л.А. Прогнозирование эпидемий гриппа в условиях СССР. Вопросы вирусологии. – М.: Медицина. – 1978. – № 2. – С. 131-137.
10. Боев Б.В. Современные этапы математического моделирования процессов развития и распространения инфекционных заболеваний // Эпидемиологическая кибернетика: модели, информация, эксперименты. – М., 1991. – С. 6-13.
11. Ландау Л.Д., Лифшиц Е.М. Механика сплошных сред. – М.: Гостехиздат, 1954.
12. H.W. Hethcote «The Mathematics of Infectious Diseases» SIAM Review Vol. 42, No. 4, pp. 599–653 (<http://www.math.rutgers.edu/~leenheer/hethcote.pdf>).

INFORMATIONAL-STATISTICAL APPROACH TO MODELLING OF SPREADING OF INFECTIOUS DISEASE USING EXAMPLE OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE EPIDEMIC DURING OCTOBER-NOVEMBER 2009 IN TERNOPIL REGION

V.P. Martsenyuk, N.V. Tsyapa, M.O. Kashuba

SUMMARY. Analysis of different approaches to modelling of infectious disease spreading is presented. Using SIR-models the epidemic of acute respiratory disease in Ternopil region during October-November 2009 is being studied.

Key words: epidemic of acute respiratory disease, SIR-model.

М.І. Швед, А.О. Боб, Л.П. Боднар, С.М. Геряк, Л.П. Мазур

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ВІРУСНО-БАКТЕРІАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ В УМОВАХ ЕПІДЕМІЇ ГОСТРИХ РЕСПІРАТОРНИХ ВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ ТА ГРИПУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

З метою порівняння клінічного перебігу вірусно-бактерійних пневмоній в умовах епідемії ГРВІ та грипу ми провели оцінку клініко-лабораторних і рентгенологічних змін даної патології у 30 пацієнтів із класичною негоспітальною пневмонією і у 24 хворих, які захворіли на пневмонію під час епідемії ГРВІ і грипу. Встановлено, що вірусно-бактерійні пневмонії характеризуються вираженим інтоксикаційним синдромом і розвитком гострої дихальної недостатності. Діагностовано також абсолютну цитопенію в загальному аналізі крові та інтенсивні вогнищево-інфільтративні зміни у легеневій тканині, які прогресивно збільшувались. Відмітили резистентність вірусно-бактерійної до стандартної антибактеріальної терапії.

Ключові слова: ГРВІ, грип, вірусна пневмонія.

Останніми роками перебіг гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипу, незважаючи на успіхи в лікуванні, продовжує часто супроводжуватися розвитком ускладнень – негоспітальних пневмоній (НП), що може призводити до летальних випадків. Недостатню лікувальну ефективність пов'язують як зі зміною антигенних властивостей збудника, появою нових штамів вірусів, так і з пониженням імунної резистентності макроорганізму.

Так, за результатами зарубіжних епідеміологічних досліджень, захворюваність серед дорослих (понад 18 років) на НП коливається в широкому діапазоні: від 5-11 випадків на 1 000 осіб молодого та середнього віку і до 25-44 випадків на 1 000 у старших вікових групах (понад 65 років). У США щорічно реєструють 5,6 млн хворих на НП, із яких приблизно 170 тис. госпіталізують. Серед останніх, безпосередньо, від НП щорічно помирає 60 тис. осіб [1, 2]. В Україні захворюваність дорослих на НП складає 4,3 - 5,7 на 1 000 осіб молодого та середнього віку і 12-18 випадків на

1 000 населення старших вікових груп, а смертність становить 13,3-15,1 на 100 000 населення, що складає 3 % з тих, що захворіли на НП [3].

У західних регіонах України в період осінньої епідемії станом на 15 листопада 2009 року летальність від пневмонії у людей працездатного віку із розрахунку до кількості госпіталізованих становить: у Львівській області – 0,94 %, Тернопільській – 0,78 %, Івано-Франківській – 0,67 %, Чернівецькій – 0,5 %, Хмельницькій області – 0,27 % [4]. При цьому більшість авторів відмічає швидке прогресування хвороби і низьку ефективність стандартної (згідно з наказом МОЗ України №128, 2007 р.) медикаментозної терапії.

Тому метою дослідження було порівняння особливостей клінічного перебігу негоспітальних пневмоній бактерійної етіології та пневмоній вірусно-бактерійних в умовах епідемії грипу та ГРВІ й оцінка клінічної ефективності стандартного антибактеріального лікування.

Пацієнти і методи

Нами було проведено аналіз клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 30 випадків НП у людей працездатного віку (перша група хворих), які перебували на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні протягом трьох місяців (травень - липень) 2009 року та 24 хворих (друга група) на НП вірусно-бактерійної етіології, які знаходились на стаціонарному лікуванні в період епідемії ГРВІ та грипу (з 28.10.09 до 15.11.09). Середній вік обстежених хворих у обох групах становив відповідно (52,8±8,4) роки в першій групі та (29,1±3,4) роки в другій групі. У 78 % хворих спостерігалась надмірна маса тіла, в середньому у хворих II групи ІМТ становив (32±2) кг/м² проти (25±1) кг/м² у пацієнтів I групи. Слід відмітити, що серед хворих дру-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

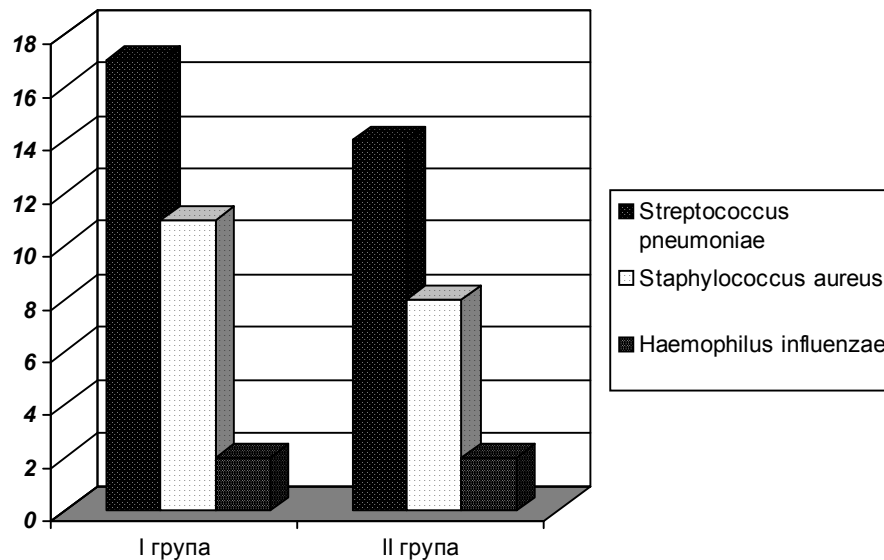
гої групи переважали молоді люди до 30 років, серед яких було 14 вагітних жінок в II-III триместрах.

Результати дослідження та їх обговорення

Усім хворим в умовах стаціонару проводилось клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження відповідно до затверджених протоколів про надання медичної допомоги за фахом «пульмонологія» МОЗ України №128 від 2007 року та з урахуванням вимог чинного на сьогодні наказу

МОЗ України № 189-Адм від 20.05.2009 р. Діагноз пневмонії у всіх випадках був підтверджений рентгенологічно.

При оцінці результатів бактеріоскопії та мікробіологічного дослідження харкотиння у хворих на НП першої групи було виявлено типову грампозитивну або грамнегативну флору. У 17 хворих висіяно *Streptococcus pneumoniae*, у 11 хворих – *Staphylococcus aureus*, у 2 хворих – *Haemophilus influenzae* (мал. 1).



Мал. 1. Результати мікробіологічного дослідження харкотиння у обстежених хворих на НП.

У другій групі хворих на НП також виявлена різноманітна, але однотипна з пацієнтами I групи бактерійна флора: у 14 хворих – *Streptococcus pneumoniae*, у 8 хворих – *Staphylococcus aureus* та у 2 хворих – *Haemophilus influenzae*. Результати вірусологічного обстеження за методом імунофлюоросценції в обох групах засвідчили, що ознаки вірусного ураження виявилися лише у хворих другої групи. При цьому виявлено позитивні результати на грип типу А у 16 хворих, на грип типу В – у 6 хворих та на парагрип – у 2 хворих. Більше того, у 10 хворих вагітних жінок із 14 випадків підтверджено наявність вірусу грипу А. Дані результати мікробіологічного та вірусологічного обстеження спонукали нас провести аналіз клінічного перебігу захворювання НП у цих хворих.

У всіх 30 пацієнтів першої групи початок захворювання був поступовим, малопомітним, часто після переохолодження (у 13 хворих) або після

перенесеної ГРВІ, але через 6 днів і більше (17 хворих). У цих хворих спостерігався кашель різної інтенсивності з виділенням слизисто-гнійного харкотиння, у 11 (44 %) – задишка під час фізичного навантаження, у 9 (30 %) – неінтенсивний біль в грудях при диханні. Всі хворі відмічали лихоманку, температура тіла в переважній більшості (у 19 хворих) становила 37,6-38,2 °C і у 11 хворих спостерігали субфебрильну температуру тіла.

При перкусії локальне притуплення перкуторного звуку відмічено у 22 (88 %) пацієнтів. Аускультативно – у 27 (92 %) пацієнтів над зоною ураження прослуховувалось послаблене дихання та вологі хрипи.

Під час дослідження загального клінічного аналізу крові лейкоцитоз виявлено в 28 (93 %) пацієнтів (у середньому $(11,9 \pm 2,8) \times 10^9/\text{л}$) із зсувом лейкоцитарної формули вліво (понад 10 % паличкоядерних нейтрофілів), у 6 хворих спостерігалась токсична зернистість лейкоцитів. В жод-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ному випадку серед пацієнтів 1 групи не виявлено анемії, лейко- та тромбоцитопенії. Прискорену ШОЕ перед початком лікування відмічено у 19 (76 %) хворих (у середньому $(25,3 \pm 5,4)$ мм/год). В біохімічному аналізі крові відмічено наростання γ -глобулінів, активності АлАТ, АсАТ до $(0,868 \pm 0,016)$, С-реактивного протеїну до (++).

Проводене у всіх 30 хворих рентгенологічне обстеження підтвердило наявність вогнищевих інфільтративних змін у легенях.

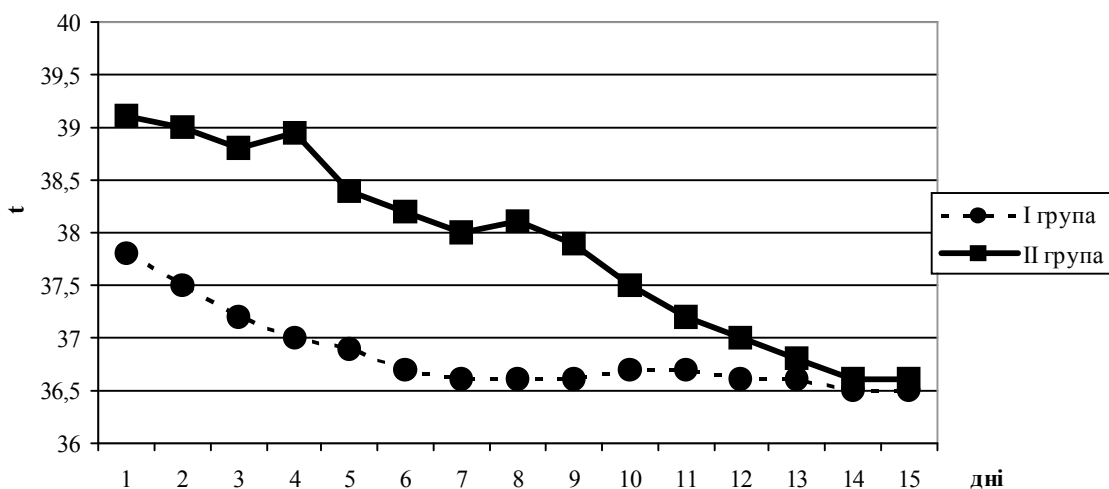
На фоні призначеної антибактеріальної терапії, а препаратами вибору були захищені амінопеніциліни та макроліди (аугментин – 1,2 г х 3 рази/добу внутрішньовенно) у 17 хворих та комбінація аугментину з роваміцином по 3 млн ОД внутрішньовенно по 2 рази/добу (у 13 хворих) у всіх обстежених вже через 2 дні лікування спостерігалось зниження температури тіла до $36,6-37,4$ °С та зменшення вираженості інтоксикації і ознак дихальної недостатності (частота дихання становила в середньому 20 за 1 хв).

Одночасно відмічено суттєве зменшення кількості лейкоцитів в крові та нейтрофільних гранулоцитів до субнормальних величин, а також спостерігалась позитивна динаміка рентгенологічної картини (зменшення інфільтрації легеневої тканини) у всіх хворих на 8-10 день лікування.

На відміну від клінічного перебігу вищеописаної хвороби, у хворих другої групи спостерігався гострий початок, з підвищення температури тіла понад $38,6-39,9$ °С, яка утримувалась перші 3-5 днів, незважаючи на одночасне призначення жарознижувальних, антибактеріальних та противірусних засобів (мал. 2). Період продорму тривав 1-2

дні і характеризувався помірною лихоманкою, міалгіями у 87,5 % хворих, головним болем – у 67 %, слабко вираженим сухим кашлем – у 96 %, що не супроводжувався нежиттю та чханням. На третій-четвертий день хвороби спостерігалось різке погіршення загального стану хворих, що проявлялось кровохарканням (у 67 % хворих), задишкою та відчуттям нестачі повітря (у 84 % хворих). Сатурація крові киснем знижувалась до 85-78 %. При огляді виявлялась гіперемія обличчя, ін'єкція судин склер (у 42 %). Перкуторно та аускультативно спостерігалось притуплення звуку та різко ослаблене дихання і різнокаліберні вологі хрипи у нижніх відділах легень зліва у 14 хворих. У 10 хворих виявлені зміни вказували на двобічне нижньочасткове ураження. При рентгенологічному дослідженні діагностували вогнища запальної інфільтрації в 1-2-х, але частіше в 3-5-ти сегментах. Характерно, що крупні та зливні вогнища запалення мали вигляд нерівномірного плямистого і нечітко окресленого затемнення, яке нагадувало картину «грозової хмари».

При дослідженні загального клінічного аналізу крові у всіх хворих цієї групи спостерігалась лейкопенія (у середньому $2,9 \pm 0,8 \times 10^9$ /л), лімфопенія нижче 10 % і тромбоцитопенія. Зміни в білому ростку крові у 84 % випадків поєднувалися з прогресуючою анемією, яка характеризувалась зниженням кількості еритроцитів до $(3,21 \pm 0,03) \times 10^{12}$ /л, гемоглобіну – до (72 ± 8) г/л та колірного показника до $(0,8 \pm 0,1)$ ум.од. При біохімічному аналізі крові спостерігалось значне підвищення АлАТ, АсАТ до $(1,743 \pm 0,242)$, С-реактивного протеїну (++++), та β_2 -глобулінів.



Мал. 2. Динаміка аксілярної температури в обстежених групах хворих на фоні антибактеріальної та противірусної терапії.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

У другій групі хворих антибактеріальними препаратами вибору були захищені амінопеніциліни, захищені клавуловою кислотою в комбінації з макролідами (аугментин по 1,2 г 3 рази на добу внутрішньовенно з ровамідіном по 3 млн. ОД 2 рази на добу внутрішньовенно у 16 хворих) та захищені амінопеніциліни в комбінації з фторхінолонами IV покоління (аугментин по 1,2 г 3 рази на добу внутрішньовенно з авелоксом по 400 мг 1 раз на добу внутрішньовенно у 8 хворих). При цьому відмітимо, що одночасно цим пацієнтам призначали протівірусні препарати (таміфлю по 75 мг двічі на добу у 18 хворих, у решти – амізон по 0,25 г двічі на добу) та імуномодуючі засоби (біовен по 100 мл внутрішньовенно 3-4 дні), нуклекс по 2 таблетки 3 рази на добу). Адекватна клінічна «відповідь» на призначену антибактеріальну терапію спостерігалась у 14 хворих лише на 5-й день лікування, у 10 хворих проводили додаткові методи патогенетичної та симптоматичної терапії, в тому числі глюкокортикостероїдні, серцеві засоби, сечогінні препарати. Клінічне та лабораторно-інструментальне покращення, позитивна динаміка об'єктивної симптоматики, розсмоктування вогнищево-інфільтративних змін за даними рентгенографії органів грудної порожнини спостерігали у пацієнтів цієї групи лише на 15-17 день хвороби.

Висновки

1. Під час жовтнево-листопадової (2009 р.) епідемії ГРВІ та грипу вірусно-бактерійні пневмонії частіше розвивалися у пацієнтів молодого віку (від 18 до 44 років), вагітних жінок та людей з надмірною масою тіла.
2. Особливістю клінічного перебігу вірусно-бактеріальних пневмоній є гострий початок хвороби з вираженим інтоксикаційним синдромом та швидким розвитком ознак гострої дихальної недостатності.
3. У всіх хворих із даними вірусно-бактерійними пневмоніями виявлено характерні зміни, які проявились прогресуючою змішаною анемією, лейкопенією, лімфоцитопенією, тромбоцитопенією та значним підвищенням АлАТ, АсАТ, С-реактивного білка та маркерів гострого запалення та некрозу тканин.

4. Рентгенологічне обстеження у цих хворих підтверджувало наявність розповсюджених інфільтративно-вогнищевих змін у нижніх відділах лівої легені, які прогресивно поширювалися на верхні відділи та нижні відділи правої легені, що свідчить про лімфогенний шлях розповсюдження. Динаміка рентгенологічних змін нагадує картину розповсюдження «грозової хмари».

5. Діагностовані вірусно-бактерійні пневмонії виявились резистентними до стандартної (згідно з відповідним протоколом № 128 МОЗ України) терапії, що в перспективі вимагає негайної корекції лікувальних стандартів при пневмоніях, які розвиваються у період епідемії ГРВІ та грипу.

Література

1. Дзюблик О.Я. Пневмонія у дорослих: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія // Здоров'я України. – 2009. – № 16. – С. 11-13.
2. Шуба Н.М., Воронова Т.Д. Вибір оптимальної терапії в лікуванні пневмонії у хворих з факторами ризику // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – №4. – С. 37-41.
3. Кондратьєв В.О., Єгоренко О.В., Мошик Л.Г. Вікові та статеві особливості перебігу негоспітальних пневмоній // Медичні перспективи. – 2008. – №4. – С. 44-48.
4. Нормативні документи МОЗ України.

THE COURSE PECULIARITIES AND THE TREATMENT OF THE VIRAL AND BACTERIAL PNEUMONIAS IN THE EPIDEMICS OF RESPIRATORY AND VIRAL INFECTIONS AND GRIPPE

M.I. Shved, A.O. Bob, L.P. Bodnar, S.M. Heryak, L.P. Mazur.

SUMMARY. To compare clinical course of viral and bacterial pneumonias during epidemics of viral respiratory diseases and gripe, clinical, laboratory and X-ray signs of this pathology in 30 patients were estimated with classical pneumonias and in 24 patients, with pneumonia during epidemics. The viral and bacterial pneumonias were characterized by significant intoxication and development of acute respiratory infection. Absolute cytopenia and infiltrative changes of pulmonary tissue were diagnosed. The viral and bacterial pneumonias were resistant to the standard antibacterial therapy.

І.Я. Господарський, О.І. Яшан, В.О. Панічев, Л.А. Грищук, Х.О. Господарська, Н.Г. Шпікула

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВІРУСНО-БАКТЕРІЙНИХ ПНЕВМОНІЙ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ ГРИПУ А/Н1N1/КАЛІФОРНІЯ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, Тернопільський обласний центр клінічної імунології та алергології, Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»

Наведені клініко-імунологічні особливості перебігу вірусно-бактерійних пневмоній, які спостерігали у 34 хворих на грип А/Н1N1. Відмічено, що вірусно-бактерійні пневмонії мають чіткі анамнестичні, клінічні та лабораторні відмінності порівняно з типовими бактерійними пневмоніями, що дозволяє достатньо легко їх диференціювати навіть до отримання результатів мікробіологічного підтвердження. Встановлено критерії, які дозволяють спрогнозувати тяжкий перебіг хвороби. Доведено, що у хворих з тяжким перебігом вірусно-бактерійної пневмонії, ефективно раннє призначення внутрішньовенного імуноглобуліну біовену у добовій дозі 2 мг/кг маси протягом 3-5 днів.

Ключові слова: грип А/Н1N1, ускладнення, вірусна пневмонія.

Вірусні інфекції верхніх дихальних шляхів на сьогодні є найбільш поширеними інфекційними захворюваннями людей [1, 2]. В епідемічний період серед них грип займає від 78 до 83 % випадків, у міжепідемічний – 35-40 % [7]. На відміну від класичних, щорічних епідемій, приблизно двічі на століття людство стикається з так званими пандеміями – ситуаціями, коли спалах грипу охоплює практично всю планету.

За твердженням ВООЗ, зараз на земній кулі триває чергова пандемія грипу. Як усі попередні пандемії, у тому числі «іспанська» та «азіатська», цьогорічна має чимало особливостей. З осені 2009 р. пандемія розпочалася також і на території України, майже одночасно уразивши декілька областей Західної України. Вже станом на 12 листопада 2009 р. в країні було зафіксовано 1 млн 253 558 хворих на грип та інші ГРВІ, більше 65 тис. з них – госпіталізовані. У результаті епідемії померло 239 людей – переважно молоді особи віком від 18 до 45 років. Але передусім необхідно наголосити, що окрім каліфорнійського штаму Н1N1, в

Україні одночасно циркулюють ще декілька збудників ГРВІ – у тому числі інші збудники грипу (сезонний – теж А/Н1N1, типу В), парагрипу, РСВ, аденовіруси, ротавіруси, що суттєво утруднює діагностику [7].

За даними експертів, на каліфорнійський грип у світі переохворіло 442 234 особи, летальних випадків зафіксовано 6051. До речі, вчені зазначають, що вірус А/Н1N1 не настільки агресивний, як збудник пташиного грипу (H5N1), — смерть від якого було зафіксовано у 50 % випадків, а так званий свинячий грип призводить до смерті приблизно у 2 % випадків.

На сьогодні вже є достатня кількість робіт, присвячених особливості перебігу грипу, викликаного каліфорнійським штамом вірусу. Нашим завданням було виявити клініко-імунологічні особливості пневмонії, яка розвинулася як ускладнення цієї інфекції.

Матеріали і методи

Обстежено 34 пацієнти з вірусно-бактерійною позагоспітальною пневмонією, з них 12 – із перебігом пневмонії середньої тяжкості, 22 – з тяжким перебігом. Імунологічне обстеження проводили за допомогою моноклонових антитіл на проточному цитофлюориметрі Бекман-Култер (визначення CD3, 4, 8, 16, 54). Рівні імуноглобулінів класів А, М і G визначали за Манчіні. Обстеження проводили на 3-4-й день стаціонарного лікування (6-8-й день хвороби).

Результати досліджень та їх обговорення

Вік обстежуваних хворих був від 21 до 46 років, серед них – 15 жінок і 19 чоловіків. Вагітних жінок ми свідомо не залучали до аналізу через значні особливості функціонування імунної системи, що унеможлиблює адекватне статистичне порівняння показників імунограми у зіставних групах.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівнянні перебігу вірусно-бактерійних пневмоній з класичними бактерійними відразу ж виділяються декілька особливостей:

- серед пацієнтів з вірусно-бактерійними пневмоніями практично відсутні люди старших вікових категорій (понад 60 років), у той час, коли у когорті типових позагоспітальних пневмоній вони складають до 50 %, а серед пацієнтів із тяжкими і дуже тяжкими пневмоніями – більше 80-85 %;
- зв'язок з перенесеною респіраторною інфекцією із ураженням верхніх дихальних шляхів. При цьому тяжкість ГРВІ, так само, як і рівень гарячки у різних хворих можуть суттєво відрізнятися;
- ранній розвиток пневмонії – переважно на 3-й, рідше – 4-й день хвороби (табл. 1);
- незначний і переважно непродуктивний кашель, що зовсім не виснажує пацієнта, як це має місце при бактерійній пневмонії, кашель підсилювався здебільшого на етапі розрешення пневмонії, хоча і далі залишався малопродуктивним;
- виразний дисонанс між самопочуттям хворих і об'єктивною тяжкістю стану – пацієнти з двобічним чи навіть субтотальним ураженням легенів суб'єктивно почувалися достатньо непогано аж до моменту зменшення показника сатурації нижче 93-94 %. У той же час, при бактерійних пневмо-

ніях, очевидно за рахунок впливу бактерійних токсинів, такого дисонансу не існує у переважній більшості випадків;

- переважний розвиток двобічного нижньочасткового ураження легень з подальшим поширенням процесу переважно правою легенею;
- відсутність лейкоцитозу у переважній більшості пацієнтів, у випадку тяжкого перебігу пневмонії – лейкоцитопенія у значної частини хворих (72,7 %);
- лімфоцитоз на початку хвороби, який зникає на 5-6-й день хвороби. У випадку тяжкого перебігу – розвиток лімфоцитопенії на тлі лейкоцитопенії. Така динаміка, як правило, передуює швидкому погіршанню стану і розвитку набряку легень;
- ранній розвиток набряку легень у випадку тяжкого перебігу пневмонії з наступним зниженням показників сатурації і потребою у штучній вентиляції легень;
- частий розвиток респіраторного дистрес-синдрому (у 27,3 % пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії) та низька ефективність великих доз стероїдів, які зазвичай дієві при дистрес-синдромі;
- тяжкий перебіг і гірший прогноз пневмонії в осіб з надмірною масою тіла;
- вкрай низька ефективність антибіотиків.

Таблиця 1

Клінічні та імунологічні показники у хворих на вірусно-бактерійні пневмонії на 3-4-й день після госпіталізації залежно від тяжкості перебігу

Показник	Середня тяжкість (n=12)	Тяжкий перебіг (n=22)
Частота серцевих скорочень, хв ⁻¹	92,3±12,1	118,4±16,2
Частота дихання, хв ⁻¹	20,2±3,1	31,4±5,0*
Потреба у ШВЛ	0 %	54,5 %*
Лейкоцити, абс. х 10 ⁹	6,82±1,14	3,80±0,92*
Лімфоцити, %	22,2±3,1 %	14,1±1,8 %*
Лімфоцити, абс. х 10 ⁹	1,50±0,19	0,53±0,12*
CD3, %	55,6±12,1 %	38,3±9,8 %
CD3, абс. х 10 ⁶	834±142	201±54*
CD4, %	33,3±11,1 %	32,1±6,7 %
CD4, абс. х 10 ⁶	499±121	170±73*
CD16/56, %	16,7 %	16,2 %
CD16/56, абс. х 10 ⁶	251±94	86±35
Необхідність в антибіотиках	1 антибіотик	Поєднання 2 антибіотиків
Ефективність захищених пеніцилінів і цефалоспоринов	Ефективні	Неефективні
Потреба у внутрішньовенних імуноглобулінах	Ні	Так
Летальність	0 %	45,5 %

Примітка: * – достовірна різниця з показником у групі середньої тяжкості (p < 0,05).

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

При порівнянні перебігу вірусно-бактерійної пневмонії у груп з різною тяжкістю його можна прийти до висновку про такі відмінності у пацієнтів з тяжким перебігом:

- достовірно вища частота дихання і частота серцевих скорочень;
- нижчі показники лейкоцитів і лімфоцитів;
- нижчі рівні Т-лімфоцитів, Т-хелперів (лише в абсолютних показниках);
- суттєва різниця у лікуванні та вислідах.

Зважаючи на незначну ефективність антибіотиків, як засобів етіотропної терапії, особливо у

хворих з тяжким перебігом, ми вирішили проаналізувати дієвість внутрішньовенних імуноглобулінів, застосовувавши їх у дозі 2 мл/кг на добу протягом 3-5 днів (до стабілізації клінічної картини та показників гемограми). З метою лікування використовували препарат полівалентних імуноглобулінів для внутрішньовенного введення біовен (виробництва «Біофарма», Україна). Результати 12 хворих, у лікуванні яких були застосовані внутрішньовенні імуноглобуліни, були зіставлені з даними пацієнтів, які лікувалися тільки антибіотиками (табл. 2).

Таблиця 2

Клінічні та імунологічні показники у хворих на вірусно-бактерійні пневмонії з тяжким перебігом на 8-9-й день після госпіталізації залежно від етіотропного лікування

Показник після 5 днів терапії	Антибіотики (n=10)	Антибіотики+внутрішньовенний імуноглобулін (n=12)
ЧСС	112,1±23,3	98±14
ЧД	32,3±5,6	24,2±2,2
Необхідність у ШВЛ, %	100 %	20 %
Лейкоцити, абс. x 10 ⁹	3,25±1,11	4,40±0,89
Лімфоцити, %	9,2±1,21	18,1±2,35*
Лімфоцити, абс. x 10 ⁹	0,299±0,033	0,798±0,116*
CD3, %	25,5±3,4	32,3±4,2
CD3, абс. x 10 ⁶	76±6	258±33*
CD4, %	10,1±3,5	18,2±4,1
CD4, абс. x 10 ⁶	29±4	14±3*
CD16/56, %	12,6±2,8	12,8±2,2
CD16/56, абс. x 10 ⁶	27±3	10±2*
Рентген-динаміка через 5 днів	У 2 (20 %) – позитивна, У 4 (40 %) – без змін У 2 (20 %) – негативна	У 8 (66,7 %) – позитивна, У 4 (33,3 %) – без змін
Летальність, %	7 пацієнтів (70 %)	3 пацієнти (25 %)

Примітка: * – достовірна різниця з показником у групі без імуноглобуліну (p < 0,05).

Таким чином, у тій групі хворих, в яких застосовувався внутрішньовенний імуноглобулін, не спостерігалось подальше падіння показників вмісту лейкоцитів і лімфоцитів у ході лікування, не знижувалися рівні загальних Т-лімфоцитів, Т-хелперів. У цих пацієнтів спостерігалася сприятливіша динаміка рентгенологічної картини і суттєво нижча летальність. Характерно, що у пацієнтів, які отримували низькі дози внутрішньовенного імуноглобуліну (25-50 мл на добу), або ж отримали його занадто пізно (після 7-8-го дня госпіталізації або після 10-12-го дня хвороби), не спостерігали клінічного ефекту від призначення препарату.

У значної частини пацієнтів після введення препарату спостерігали небажані побічні ефекти, частота яких зростала після кожного наступного

введення (табл. 3). Відмічені ефекти не були сильно вираженими і небезпечними для життя. Саме тому вони не стали підставою для відміни препарату, зважаючи на життєві показання для його призначення. Надалі, з урахуванням високої частоти небажаних ефектів саме у цієї категорії пацієнтів, внутрішньовенне введення імуноглобуліну їм проводили після премедикації (1 мл дексаметазону і 1 мл димедролу внутрішньом'язово).

З урахуванням сказаного, можна припустити, що внутрішньовенні імуноглобуліни у пацієнтів з тяжким перебігом вірусно-бактерійної пневмонії чинять не стільки імуноотропний вплив, скільки етіотропну (протівірусну) дію, зумовлюючи суттєвий вплив на клінічний перебіг захворювання, сприяючи позитивній динаміці лабораторних та

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

рентгенологічних показників. Вплив на показники імунограми, очевидно, був опосередкованим і

зумовлювався зменшенням імуносупресивного пресингу збудників.

Таблиця 3

Найбільш часті небажані ефекти (%) при застосуванні внутрішньовенного імуноглобуліну у хворих на вірусно-бактерійні пневмонії з тяжким перебігом (n=10)

Небажаний ефект	День введення		
	1-й	2-й	3-й
Озноб	20	40	100
Кропив'янка	0	20	40
Місцева гіперемія	0	0	20

Висновки

1. Вірусно-бактерійні пневмонії мають чіткі анамnestичні, клінічні та лабораторні відмінності порівняно з типовими бактерійними пневмоніями, що дозволяє достатньо легко їх диференціювати навіть до отримання результатів мікробіологічного підтвердження.

2. У пацієнтів з вірусно-бактерійними пневмоніями є чіткі клінічні, лабораторні (у тому числі імунологічні) критерії, які дозволяють спрогнозувати тяжкий перебіг хвороби.

3. У хворих з тяжким перебігом вірусно-бактерійної пневмонії ефективно раннє призначення внутрішньовенного імуноглобуліну біовену у добовій дозі 2 мг/кг маси протягом 3-5 днів.

Література

1. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. ГРЗ – проблема з багатьма невідомими // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 6-11.
2. Возіанова Ж.І., Печінка А.М. Грп // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23-30.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астропринт, 1999. – 603 с.
4. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). – М.: Медицинская книга, 2003. – 442 с.
5. Понякина И.Д., Лебедев К.А. Классификация типов и причин иммунной недостаточности // Физ. человека. – 2003. – Т. 29, № 3. – С. 147.
6. 05 November 2009 - Weekly swine flu update. – http://www.dh.gov.uk/en/PublicHealth/Flu/Swineflu/DH_107962.

7. Epidemiology and Diagnostics of Influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. – 2005. – V. 54. – P. 1-40.

8. H1N1 Flu: Infection Control. – <http://www.cdc.gov/h1n1flu/infectioncontrol>

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PECULIARITIES OF VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIAS COURSE IN THE PANDEMY OF FLU A/H1N1/ CALIFORNIA

I.Ya. Hospodarsky, O.I. Yashan, V.O. Panichev, L.A. Hryshchuk, Kh.O. Hospodarska, N.H. Shpikula

SUMMARY. Clinical and immunological peculiarities of viral bacterial pneumonias course, in 34 patients of H1N1 flu are described in article. It is noted, that the viral bacterial pneumonias have clear anamnestic, clinical and laboratory differences in comparison to typical bacterial pneumonias, that allows their clear differentiation even before the results of microbiological approval. Patients with the viral bacterial pneumonias have clear clinical, laboratory (including – immunological) criteria, which allow to predict the severity of the pneumonia course. Using of intravenous immune globulin in patients with severe grade of the bacterial pneumonia is effective in daily dose of 2 mg/kg during the first 3-5 days of illness.

Key words: flu A/H1N1, complications, viral pneumonia.

Л.А. Грищук, О.І. Яшан, А.О. Боб, Л.Ф. Шведова

ВИПАДКИ ВІРУСНО-БАКТЕРІЙНОЇ ПНЕВМОНІЇ В ПЕРІОД ЕПІДЕМІЧНОЇ СИТУАЦІЇ З ГРВІ ТА ГРИПУ В ТЕРНОПІЛЬСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
Тернопільська обласна клінічна лікарня

Стаття присвячена вивченню двох клінічних випадків вірусно-бактерійної пневмонії у вагітних (34-36 тижнів) в умовах пандемії грипу А/Н1N1/Каліфорнія. Одна пацієнтка вижила, інша – померла. Пацієнтці, яка вижила, було призначено довенні імуноглобуліни, і їй не застосовували штучну вентиляцію легень, навіть при порівняно низьких значеннях сатурації O_2 .

Ключові слова: вірусно-бактерійна пневмонія, клініка, лікування

В кінці жовтня 2009 р. в Тернопільській області, як і в цілому по Україні була оголошена епідемія грипу та ГРВІ. Лікарі почали фіксувати ускладнення, які протікали у вигляді пневмонії з тяжким перебігом.

Негоспітальна пневмонія – важлива медико-соціальна проблема, що характеризується високим рівнем захворюваності та смертності, а також значними економічними витратами на лікування. Негоспітальна пневмонія є також актуальною проблемою у вагітних жінок. Так, у США захворюваність на пневмонію серед них становить 0,12-0,13 % [5], у той час як в Україні розповсюдженість цієї хвороби у період вагітності становить 0,78-2,7 випадку на 1 тис. пологів незалежно від терміну вагітності [2]. Пневмонія у вагітних супроводжується акушерсько-гінекологічними ускладненнями: передчасними пологами – 44 %, недоношеністю плода – 22 % та його гіпотрофією – 33 % [2]. Вагітність не збільшує ризик захворювання на пневмонію. Винахід антибактеріальних препаратів зменшив смертність від пневмонії з майже 30 % до 3-4 %. Проте пневмонія залишається однією з найважливіших причин материнської смертності [5]. Вірусні інфекції є причиною позалікарняних пневмоній у 5-15 % випадків. При цьому в 2007-2009 р. збудниками найчастіше є віруси групи

А/Н1N1, А/Н3N1, А/Н3N2, А/Н5N1, рідше – парагрипу, аденовіруси. Захворюваність на пневмонію, як серед загального населення, так і серед вагітних, носить сезонний характер: частіше захворювання виникає в холодну пору року. Частим провокуючим фактором бактерійних пневмоній постає переохолодження. Виникненню вірусних пневмоній, спричинених вірусами грипу А, В, парагрипу, аденовірусами, сприяють епідемії цих інфекцій.

Однак наявність вірусних пневмоній визнають не всі фахівці. Вважають, що віруси є кондукторами у приєднанні бактеріальної флори [1]. Відомо, що етіологія пневмоній у вагітних суттєво не відрізняється від такої у дорослого населення [1, 2, 4]. Збудником виступає *S. pneumoniae*, частка якого становить 30-35 % усіх випадків. Виняток складають хворі з тяжким перебігом пневмонії та з нозокоміальною пневмонією. За наявності тяжкої пневмонії із супутніми захворюваннями найчастіше збудниками є *H. influenzae*, *S. aureus* та грамнегативні мікроорганізми.

Важкість пневмоній може бути різною і визначається ступенем дихальної недостатності, вираженістю інтоксикаційного синдрому, наявністю ускладнень та супутніх захворювань. У вагітних важчий перебіг пов'язаний із зниженням дихальної поверхні легень, високим стоянням діафрагми, яке обмежує екскурсійні рухи легень, зменшенням хвилинної вентиляції легень (на 30-50 %), споживання кисню (на 15-20 %), резервного об'єму видиху (на 20 %), додатковим навантаженням на серцево-судинну систему, специфічною перебудовою функціонування імунної системи на час вагітності. Проте, на думку Lim W.S. et al., Woodhead M. et al., [4, 5] змін життєвої ємності легень, їх податливості та дифузійної здатності під час нормального перебігу вагітності не відбувається.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали і методи

Серед пацієнтів, які поступали з діагнозом пневмонія у відділ анестезіології та інтенсивної терапії Тернопільської університетської лікарні (ВАІТ ТУЛ), певну частину складали вагітні жінки. Метою роботи було проведення порівняльного аналізу двох випадків лікування вагітних жінок, хворих на вірусно-бактерійну пневмонію в умовах стаціонару.

Результати досліджень та їх обговорення

Пацієнтка В., 21 р., знаходилася на стаціонарному лікуванні у відділенні ВАІТ ТУЛ з 12.10.09 р. по 26.10.09 р. (14 л/д). Пацієнтка доставлена в ТУЛ о 17.40 та госпіталізована одразу ж у відділення ВАІТ у зв'язку з тяжкістю стану. Вона скаржилася на задишку в спокої, виражену загальну слабкість, підвищення температури до 38 °С, малопродуктивний кашель.

На момент поступлення в ТУЛ жінка хворіла протягом 6 діб (з 06.10.09 р.), коли вперше підвищилася температура (до 38 °С), з'явилися ознаки ГРВІ. Три дні хвора лікувалася самостійно, за медичною допомогою не зверталася. Стан хворої не покращувався, утримувалася підвищена температура, посилювався кашель, наростала задишка.

З анамнезу з'ясовано, що 9.10.09 р. хвора в ургентному порядку госпіталізована в пологове відділення Тербовлянської ЦРЛ із діагнозом: Вагітність 34-35 тижнів, ГРВІ. Правобічна нижньочасткова пневмонія. Анемія II ст. Після огляду консилиумом лікарів хвора переведена в реанімаційне відділення ЦРЛ. Призначене лікування ефекту не давало. Викликана бригада обласних спеціалістів, після огляду яких хвора реанімобілем доставлена в ТУЛ.

12.10.09 р. При вступі стан хворої тяжкий за рахунок дихальної недостатності. Виражений акроціаноз. Дихання самостійне. Пульс 120/хв. Sp O₂ 92 – 94 %. АТ 120/80 мм рт. ст. Температура тіла 36,9 °С. Частота дихання 28–30 /хв. Серцева діяльність ритмічна, тони ослаблені. Над нижніми частками обох легень вкорочення перкуторного звуку, велика кількість вологих хрипів, більше справа. Набряків на нижніх кінцівках немає. Симптом Пастернацького негативний двобічно. Діурез достатній. Живіт збільшений за рахунок вагітної матки.

Діагноз при поступленні у ВАІТ ТУЛ: Вагітність 34–35 тижні. Двобічна позагоспітальна плевропневмонія, III категорія складності. ДН II ст. СН I ст. Призначено загальноклінічні обстеження, рентгенографія органів грудної порожнини в динаміці. Лікування: оксигенотерапія, цефпіром 2,0 х 2 р.

в/в, метрогіл 100 мл х 3р в/в, дексаметазон 8 мг в/в, антигіпоксична терапія в/в (кокарбоксилаза, аскорбінова кислота, рибоксин) в терапевтичних дозах.

13.10.09 р. 9.00. У зв'язку із наростанням ознак дихальної недостатності (частота дихання 48/хв), гіпоксемії (Sp O₂ 72 %) на фоні оксигенотерапії та серцевої недостатності (частота серцевих скорочень 130/хв) хвора переведена на штучну вентиляцію легень (ШВЛ) і введена в стан лікувального наркозу.

13.10.09 р. 10.35. Хвора оглянута консилиумом лікарів. Встановлено діагноз: Вагітність I, 34 – 35 тиж. Дистрес плода. Двобічна позагоспітальна пневмонія, IV категорія складності, тяжкий перебіг. ДН III ст. СН I ст. Анемія тяжкого ступеня. Гестаційний пієлонефрит. Дані рентгенологічного дослідження представлені на мал. 1-6.



Мал.1. Рентгенологічне дослідження хворої В. при поступленні в ТУЛ 12.10.09 р. Двобічна нижньочасткова інфільтрація легеневої тканини з реакцією плеври. Підозра на ателектаз нижньої частки правої легені.

Враховуючи погіршення стану хворої, зумовлене наростанням дихальної недостатності та дистресу плода, вирішено провести розродження шляхом кесарського розтину в ургентному порядку в умовах ТУЛ під в/в наркозом із ШВЛ. До лікування: призначено тінам 1,0 х 3 р, дексаметазон 16 мг х 3 р., ліпін 0,5, нексіум 40 мг х 1 р, венофундин, відмінено цефпіром.

13.10.09 р. Операція. Кесарський розтин. Дитина передана неонатальному дитячому анестезіологу. В післяопераційному періоді стан хворої залишається тяжким. Хвора знаходиться в медикаментозному сні на ШВЛ. Проводиться динамічне спостереження акушер-гінекологами, пульмологами, анестезіологами, кардіологами.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

14.10.09 р. У зв'язку з наявністю у хворой анемії та появою неврологічної симптоматики до консилиуму залучено невролога та гематолога. Діагноз: Післяпологовий період, I доба. Кесарський розтин 13.10.09 р. при вагітності 34 – 35 тиж. Двобічна позагоспітальна пневмонія, IV категорія складності, тяжкий перебіг. ДН III ст. Гестаційний пієлонефрит. Гіпоксична інтоксикаційна енцефалопатія. Анемія середнього ступеня тяжкості. До лікування додано солумедрол 1000 мг х 1 р, династат 1 мл в/м х 1 р. Рекомендовано: при адекватній реакції хвору екстубувати та перевести на спонтанне дихання через інтубаційну трубку із постійним моніторингом сатурації, продовжити оксигенотерапію.



Мал. 2. 14.10.09 р. Визначається негативна рентгенологічна динаміка хворой В. у вигляді збільшення реакції костальної плеври, більше справа, тотальне затемнення правої легені від верхівки до діафрагми.

16.10.09 р. Оглянута кардіологом, пульмонологом, торакальним хірургом, офтальмологом. Проведено розширений консилиум. Діагноз: Післяпологовий період, 3-я доба. Кесарський розтин (13.10.09 р.) при вагітності 34 – 35 тиж. Двобічна позагоспітальна пневмонія IV категорія складності, тяжкий перебіг. Респіраторний дистрес-синдром. Ателектаз нижньої частки справа. Правобічний спонтанний частковий пневмоторакс. Дренування плевральної порожнини (16.10.09 р.). ДН III ст. Дисметаболічна кардіоміопатія. Синусова тахікардія. СН II А ст. Гіпоксична інтоксикаційна енцефалопатія III ст. Хронічна хвороба нирок I ст. Хронічний пієлонефрит, фаза загострення. Анемія легкого ступеня тяжкості. Ангiorетинопатія сітківки обох очей. Стрессова гіперглікемія.



Мал. 3. 16.10.09 р. Позитивна рентгенологічна динаміка хворой В. Зменшення інфільтрації легеневої тканини та плеври. Серце – збільшення всіх камер. Справа дренажна трубка.

Стан хворой стабільно тяжкий. До лікування додано амікацин 0,5 × 3 р. в/м, гепарин 5 тис. × 4 р. п/ш, флуконазол 200 мг × 1 р. в/в, посилена відхаркувальна терапія (лазолван 2 мл × 3 р. в/в), продовжено гормонотерапію. 16.10.09 р. та 17.10.09 р. Хвора двічі оглянута інфекціоністами. Висновок. На момент огляду даних про грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції немає. Отримана відповідь на цитотест на віруси від'ємна.

16.10.09 р. Діагноз без змін. Рекомендовано: накладання трахеостоми, заміна гепарину на клексан 0,4 × 1 р., заміна амікацину на коломіцин по 2 млн. × 3 р., зменшити об'єм інфузій до 1200 мл/добу, ентеральне введення рідини до 500 мл на добу із подальшим стимулюванням діурезу.

18.10.09 р. 14.00. Хвора оглянута невропатологом. Діагноз: Гостра інтоксикаційна енцефалопатія. Набряк мозку. Церебральна кома II ст. Призначено КТ головного мозку при покращенні стану.

19.10.09 р. 13.00. Проведено трахеостомію. 14.35. У зв'язку з наростанням ознак гострої ниркової недостатності (креатинін 0,505 ммоль/л, сечовина 72,8 ммоль/л) на консилиумі за участю лікарів відділення гемодіалізу та нефрологів поставлено питання проведення гемодіалітичної терапії, від якої вирішено тимчасово відмовитися, враховуючи збережений діурез і тяжкість супутньої патології.

20.10.09 р. Хвора оглянута консилиумом лікарів. Рекомендовано відмінити тіenam, призначити тинментин по 3,2 г × 3 р в/в, продовжити кортикостероїдну терапію, розпочати гемодіалітичну терапію у зв'язку з високими показниками креатиніну та сечовини.

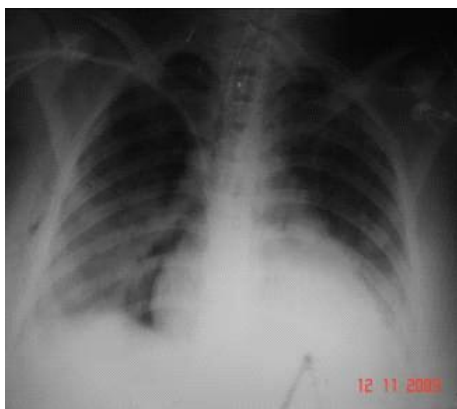
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

21.10.09 р. 7.45. Наступило критичне погіршення стану хворої, збільшилася емфізема правої половини грудної клітки, падіння сатурації до 64–68 %. Рентгенологічно: колапс правої легені на 1/3 (мал. 4). Проведено повторне дренування плевральної порожнини справа. Призначено імунотерапію та біовен по 100 мл в/в. 16.45. Проведено сеанс гемодіалізу, 19.30 у хворої виникла маткова кровотеча, яка зупинена консервативно.



Мал. 4. 21.10.09 р. Права легеня хворої В. частково колабована на 1,9 см. Інфільтрація утримується, в динаміці дещо зменшилася.

22.10.09 р. 14.00. Скликано наступний консилиум, який констатував поступове погіршення стану хворої, незважаючи на інтенсивну терапію, а саме – наростання гіпоксемії, поліорганної недостатності, маткової (21.10.09 р.) та носової кровотечі (22.10.09 р.). Рекомендовано до лікування аміноплазмаль 500 мл в/в, переливання відмитих еритроцитів, свіжозамороженої плазми, відмінити реамберин, продовжити інтенсивну терапію.



Мал. 5. 22.10.09 р. Права легеня хворої В розправилися. Інфільтрація утримується в основному справа прикоренево, зліва – базально.

23.10.09 р. 14.30. Стан хворої вкрай тяжкий, непритомна, кома II-III ст. Зіниці розширені. D = S. Фотореакції ослаблені. Проводиться ШВЛ. Сатурація кисню 83–84 %. В легенях, більше справа, вислуховуються вологі хрипи, дихання ослаблене. Активні дренажі в правій плевральній порожнині функціонують. Діагноз попередній. Рекомендовано зменшити дозування та кратність введення антибіотиків згідно кліренсу креатиніну: тиментин 3,2 г × 2 р., коломіцин 1 млн. × 2 р., від гемодіалітичної терапії утриматись, продовжити кортикостероїдну терапію, санація трахеобронхіального дерева.



Мал. 6. 23.10.09 р. Негативна рентгенологічна динаміка хворої В. Збільшення інфільтрації легеневої тканини та плеври. Тотальне затемнення правої легені від I ребра до діафрагми. Наявність вільної рідини справа.

Лабораторні дослідження: загальний аналіз крові (18.10.09):

Дата	Еритроцити, $\times 10^{12}/\text{л}$	Гемоглобін, г/л	Кольоровий показник	Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	Паличкодерні нейтрофіли, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	ШОЕ, мм/год
12.10.09 р.	2,23	68,3	0,9	7,3	22	10	1	25
16.10.09 р.	3,3	104,7	0,9	10,6	23	21	3	7
17.10.09 р.	3,45	109,8	0,9	16,2	20	15	5	9
23.10.09 р.	3,0	95,5	0,9	9,6	21	15	3	32
24.10.09 р.	2,75	93,4	1,0	9,8	22	17	2	35
26.10.09 р.	2,97	95,2	0,9	9,6	26	10	3	50

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

В усіх представлених аналізах крові ознаки анемії, помірного лейкоцитозу, зсув лейкоцитарної формули вліво за рахунок паличкоядерних нейтрофілів, лімфоцитопенія. ШОЕ коливається від 7 до 50 мм/год.

- Біохімічний – наростання азотемії: 16.10.09 р. креатинін 0,296 ммоль/л та сечовина 20,5 ммоль/л.

- 19.10.09 р. креатинін 0,505 ммоль/л, сечовина 72,84 ммоль/л.

- 25.10.09 р. креатинін 0,520 ммоль/л, сечовина 67,6 ммоль/л.

- Гіперглікемія: аналіз крові на цукор 14.10. – 6,7 ммоль/л, 16.10. – 10,5 ммоль/л, 22.10. – 14,8 ммоль/л, 15,5 ммоль/л, 24.10. – 17,5 ммоль/л, 25.10. – 12,5 ммоль/л.

- АЧТЧ: 42,3 с (16.10.09 р.), 46,1 с (22.10.09 р.)

- Імунограма від 22.10.09 р. Висновок: зниження показників клітинного та гуморального імунітету.

- Ультразвуковий контроль органів черевної порожнини із акцентом на дослідження нирок, органів малого таза, зокрема матки. Суттєвих патологічних змін не виявлено.

- Серологічне дослідження методом ІФА змивів із носа 17.10.09 р. та 18.10.09 р. на грип А, В, парагрип, аденовірус, респіраторно-синцитіальний вірус – результат негативний.

- Загальний аналіз сечі. При поступленні сліди білка, еритроцити 0 – 3 в п/з, лейкоцити 25-30 в п/з, епітелій плоский – велика кількість. В динаміці наростання рівня білка та еритроцитів:

- 12.10. – білок – сліди, еритроцити – 0-3 в полі зору, лейкоцити 22-50 в полі зору.

- 14.10. – білок – 0,183 г/л, еритроцити – 30-35 в полі зору, лейкоцити – 20-23 в полі зору.

- Діастаза сечі в нормі.

- ЕКГ. Синусова тахікардія, порушення внутрішньошлуночкової провідності, порушення метаболізму.

- Мікробіологічне дослідження харкотиння: із мазків виявлені синьогнійна паличка та ентеробактер, не чутливі до цефотаксиму, моксифлоксацину, левофлоксацину, гентаміцину, цефтріаксону, гриби роду кандиди (16.10.09 р.).

- 22.10.09 р. Із зіву виявлено клебсієлли, синьогнійна паличка, гриби роду кандиди, не чутливі до амікацину, імipенему, цефепіму, цефотаксиму.

- Із сечі виявлено гриби роду кандиди.

- Посмертно взятий матеріал із тканини легень відправлено в вірусологічну лабораторію м. Києва.

Заключний клінічний діагноз:

- Основний: Двобічна позалікарняна плевропневмонія, IV категорія складності, тяжкий перебіг.

- Ускладнення основного: Синдром поліорганної недостатності. Гострий респіраторний дистрес-синдром тяжкого ступеня. Ателектаз нижньої частки справа. Правобічний рецидивуючий (16.10.09 р., 21.10.09 р.) частковий пневмоторакс. Двобічний ексудативний плеврит. Підшкірна емфізема. Дренування плевральної порожнини справа. ДН III – IV ст. Трахеостомія (19.10.09 р.). Токсикоінфекційна кардіоміопатія. СН II А ст. Хронічна хвороба нирок. Хронічний пієлонефрит. Пульморенальний синдром. Гостра ниркова недостатність. Маткова кровотеча, що зупинилася (21.10.09 р.). Змішана анемія важкого ступеня. Гостра інтоксикаційно-гіпоксична енцефалопатія III ст. Набряк мозку. Церебральна кома II. Синдром гастроінтестинальної недостатності. Нейроретинопатія сітківки обох очей. Симптоматична гіперглікемія.

- Післяпологовий період, 13 доба після операції кесарського розтину (13.10.09 р.) з приводу дистресу плода.

26.10.09 р. при наростанні явищ легеневої недостатності о 3:50 констатовано клінічну смерть. Проведені реанімаційні заходи успіху не мали.

26.10.09 р. о 4:20 констатовано біологічну смерть.

Патологоанатомічний діагноз:

1. Грип з пневмонією ідентифікований типу «А», двобічна полісегментарна геморагічна зливна пневмонія – потовщення міжальвеолярних проміжків за рахунок фібринозного випоту та достатньої кількості лейкоцитів в судинах дрібного та середнього калібру, множинні стази з діapedезними крововиливами. Просвіти альвеол вповнені переважно клітинним ексудатом з великою кількістю еритроцитів.

2. Гіпоксемія. ШВЛ (13.10.09). Операція нижньосередньої лапаротомії, кесарів розтин при вагітності 34-35 тижнів. Респіраторний дистрес-синдром. Ателектаз нижньої частки правої легені. Правобічний пневмоторакс (16.10.09 р.). Дренування правої плевральної порожнини справа. Підшкірна емфізема. Трахеостомія (19.10.09). Токсична гіперплазія селезінки – гіперплазія пульпи, діapedезні крововиливи. Поширення клубочків нирок з геморагічним вмістом, поширення проксимальних каналців нирки. Зустрічаються поля, де

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

епітелій відсутній, злушений у просвіт каналців. Набряк міокарда. Повнокрів'я судин, помірна дистрофія. Набряк, набухання головного мозку. Гостра легенево-серцева недостатність – рідка кров у шлуночках серця і великих судинах, петехіальні крововиливи в серозні оболонки. Маткова кровотеча, що зупинилась (21.10.09 р.).

3. Післяпологовий період, 13 доба після операції кесарського розтину (13.10.09) з приводу дистресу плода.

Для порівняння наводимо витяг з медичної карти хворої Ф. (21 рік), яка знаходилась на стаціонарному лікуванні у ВАІТ ТУЛ з 29.10.09 по 3.11.09 та пульмонологічному відділенні ТУЛ з 3.11.09 по 6.11.09 з діагнозом: Позалікарняна двобічна нижньочасткова пневмонія, IV кат. тяжкий перебіг. ДН II ст. Вагітність 34 тижні. Гіпохромна анемія середнього ст. Сольовий діатез (фосфатурія). Вторинний пієлонефрит.

При поступленні пацієнтка пред'являла скраги на кашель з виділенням слизистого харкотиння, задишку при фізичному навантаженні, підвищення температури тіла до 38 °С, загальну слабкість.

Вважає себе хворою з 19.10.09, коли вперше з'явились кашель, загальна слабкість, підвищення температури. Лікувалась стаціонарно в гінекологічному відділенні Теребовлянської ЦРЛ. З 26.10.09 стан хворої погіршився, бригадою лікарів доставлена в ВАІТ ТУЛ.

29.10.09. Загальний стан важкий (при поступленні). Шкірні покриви блідо-рожеві, чисті. ЧД -22 за 1 хв. Над легенями жорстке дихання, в нижніх відділах ослаблене везикулярне дихання та вологі хрипи. Ps – 86 уд. за 1 хв., ритмічний, задовільних властивостей. АТ – 120/80 мм рт.ст. Живіт м'який, неболючий. С-м Пастернацького (-) з обох сторін. Набряки відсутні.

Проведені обстеження:

УЗД (29.10.09). Печінка не збільшена, гомогенна, жовчний міхур овальної форми. Підшлункова залоза не збільшена, дещо ущільнена. Нирки: ліва 115 × 55 мм, права 110 × 53 мм. Паренхіма товщиною 19 мм, дещо ущільнена. Порожнинна система не розширена. Плід один, живий, головне передлежання, БПР – 87 мм, стегно – 65 мм, СБ – 134 мм. Плацента III ст., зрілості, дещо підвищеної неоднорідної ехоструктури товщиною 33 мм. Вагітність відповідає 34 тижням.

Дані рентгенологічного обстеження представлені на мал. 7.



Мал. 7. Рентгенографія хворої Ф. (29.10.09). Визначається поява нерівномірної інфільтрації в обох легенях, більше справа, майже на всьому протязі, та зліва в III-V міжребер'ях. Корені інфільтровані.

Заг. аналіз крові: (26.10.09) – ер. $3,59 \times 10^{12}$, Hb 87,5 г/л, тромб. 253; (30.10.09. лейкоц. $14,95 \times 10^9$, ер. $3,36 \times 10^{12}$, Hb 76 г/л, тромб. 216 (2.11.09) – ер. $2,46 \times 10^{12}$, Hb 79 г/л, к.п. 0,9, лейкоц. $4,7 \times 10^9$, п. 9, с. 74, л. 15, м. 2, ШОЕ 30 мм/год.

Імунограма (29.10.09) CD3 75, IgA 1,4, IgM 2,4, IgG 34, IgE 281,3, ЦІК 37.

Коагулограма (29.10.09) протромбін – 97 %, фібриноген Б +++, фібриноген – 5,3 г/л.

Заг. ан. сечі (26.10.09) – реак. сл.-кисла, 0-1 в п/з., лейкоц. 6-9 в п.з., білок 0,09.

(29.10.09) п.в. 1015, ер. – 0-1 в п/з., лейкоц. – 6-9 в п/з.

Мазок із зіву і харкотиння, виявлено грибки типу Candida.

Мазок сечі – виявлено Klebsiella чутл. до левофлоксацину, цефуроксиму, гентаміцину, ципрофлоксацину.

Проведено лікування: аугментин 1,2 г х 3 р. в/в, сумамед – 3 млн. ОД в/в, лазолван 20 в/в, тіотріазолін 1 к.х 3 р., аевіт 1 к.х 2 р.

30.10.09 Незважаючи на проведену інтенсивну терапію стан хворої продовжував погіршуватись. Виникло питання про переведення пацієнтки на ШВЛ, від чого було відмовлено. Після консультації імунолога хворій був призначений біовен – 100-150 мл в/в 1 р на добу протягом трьох діб. Така комплексна терапія проводилась декілька діб, та різко покращила стан пацієнтки. Необхідності переведу пацієнтки на ШВЛ не виникло. Стан хворої стабілізувався. 03.11.09 пацієнтка у задовільному стані переведена у пульмонологічне відділення ТУЛ, у якому перебувала 3 дні.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Враховуючи клінічні та лабораторно-інструментальні обстеження у хворої Ф. спостерігається позитивна клінічна та рентгенологічна динаміка (мал. 8) – виставлено діагноз: Позалікарняна двобічна нижньочасткова пневмонія III кат., фаза розрешення. ДН – I ст. Вагітність 34 тижні. Питання розродження вирішувалось негативно.



Мал. 8. 05.11.09. Рентгенографія хворої Ф. – визначається позитивна рентгенодинаміка, інфільтрація верхньої частки правої легені значно зменшилась, в III-IV міжребер'ї, майже симетрично в обох легенях, ще відмічається периваскулярна інфільтрація та інфільтрація по ходу проміжної тканини, корені мало структуровані, тяжисті. Серце в межах норми.

Виписана з лікарні в задовільному стані 06.11.09, рекомендовано: динамічне спостереження акушера-гінеколога та терапевта за місцем проживання. До лікування додати : Роваміцин 3 млн. ОД х таб. 1таб.х 2 р. – 3 дні., бронхосан 15 кр.х3 р.

Ми запропонували дві виписки з історій хвороби для порівняння, оскільки в першому випадку жінка померла, а у другому пацієнтку вдалося врятувати. Спільними ознаками цих випадків були наступні: обидві жінки – одного віку, вагітні, в одному терміні вагітності (34-36 тижнів), в обох була вірусно-бактеріальна пневмонія однакової тяжкості (тип вірусу на час лікування неідентифікований), захворіли в період епідемії грипу А/Н1N1/Каліфорнія. У них обох спостерігалась схожа клінічна, лабораторна та рентгенологічна картина захворювання до початку лікування в ТУЛ. Вони перебували в одному лікувально-профілактичному закладі, практично в однакових умовах ВАІТ, в них обох застосували майже однакову протибактерійну терапію та не застосували специфічні противірусні препарати (озелтамівір – таміфлю, за-

намівір) у зв'язку з пізнім поступленням. Відмінностями у цих випадках було те, що пацієнтці, яка вижила, не проводилось розродження (на момент написання статті вона перебуває в пологовому будинку з метою розродження), цій вагітній були призначені довенні імуноглобуліни, і їй не застосовували штучну вентиляцію легень, навіть при порівняно низьких значеннях сатурації O_2 .

Висновки

1. Госпіталізація пацієнток була своєчасною та обґрунтованою. Клінічний діагноз виставлений своєчасно, обстеження проведенні в повному об'ємі. Надана медична допомога вагітній, як в ЦРЛ, так і в ТУЛ, була проведена в повному об'ємі та відповідала стандартам лікування.

2. Тактика ведення пацієнтки В. та призначена антибактеріальна терапія була правильною, але не врахований етіологічний чинник, а отже не були призначені противірусні препарати. Останнє зумовлене тим, що не зважаючи на триразове серологічне дослідження вірус грипу не був виявлений під час перебування пацієнтки в стаціонарі. Етіологічний чинник був з'ясований лише після вірусологічного дослідження патологоанатомічного матеріалу.

3. Препаратом вибору при підтвердженні діагнозу вірусно-бактерійної пневмонії може бути препарат полівалентного людського імуноглобуліну – біовен.

Література

1. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике // А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский и др. / М.: 2006. – 76 с.
2. Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія (методичні рекомендації). Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «пульмонологія». – Київ: Велес, 2007. – С. 105-146.
3. Чилова Р.Я., Ищенко А.И., Рафальский В.В. Особенности применения антимикробных препаратов при беременности // Клини. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2005. – Т. 7. – № 1. – С. 77-89.
4. Lim W.S., Macfarlane J.T., Colthorpe C.L. Pneumonia and pregnancy // Thorax. – 2001. – V. 56, № 5. – P. 398-405.
5. Woodhead M., Blasi F., Ewig S. et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections // Eur Respir J. – 2005. – V. 26, № 6. – P. 1147-1158.

CLINICAL CASES OF VIRAL-BACTERIAL PNEUMONIAS DURING THE PERIOD OF EPIDEMIC RESPIRATORY INFECTIONS AND FLUE IN TERNOPIL REGION

L.A. Hryshchuk, O.I. Yashan, A.O. Bob, L.F. Shvedova

SUMMARY. The article is dedicated to the study of 2 clinical cases of viral-bacterial pneumonia in pregnant women (34-36 weeks) during pandemic flue A/H1N1/California. One patient survived, another – died. The survivor received intravenous immunoglobulines and did not receive artificial lung ventilation, even at relatively low O_2 saturation.

Key words: viral-bacterial pneumonia, clinical features, treatment.

© Ю.М. Андрейчин, Н.С. Руда., 2009
УДК 616.216-02:616.2-022.6

Ю.М. Андрейчин, Н.С. Руда

СИНУСИТИ ЯК УСКЛАДНЕННЯ ГОСТРОЇ РЕСПІРАТОРНОЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено видовий склад мікрофлори вмісту верхньощелепних пазух у хворих на гострі та хронічні гнійні синусити (переважання стафілококів). Відзначено значне зростання кількості гострих синуситів у період епідемії грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій. Підтверджено діагностичне значення комп'ютерної томографії.

Ключові слова: верхньощелепний синусит, мікрофлора, епідемія грипу, комп'ютерна томографія.

Гострі захворювання приносних пазух привертають увагу багатьох науковців, оскільки займають одне з провідних місць у структурі ЛОР-патології. В Україні запалення приносних синусів посідає друге місце серед захворювань ЛОР-органів, частка верхньощелепних синуситів складає 56-73 % [1]. В середньому 5-15 % дорослого населення хворіють на різні форми синуситів.

Значне зростання кількості гострих синуситів спостерігається в період епідемії грипу, ГРВІ [2]. У

0,5-2 % дорослих хворих з вірусною інфекцією верхніх дихальних шляхів розвиваються вторинні бактерійні синусити [3].

Небезпека розвитку синуситів на тлі грипу та інших ГРВІ відносно більша у дітей, які часто хворіють. Серед усіх ЛОР-захворювань у дитячому віці синусити складають 9-20 %. У дітей до 3 років синусити перебігають з ускладненнями (у 10-22 % гнійносептичні орбітальні та у 2,1 % – внутрішньочерепні) [4].

Синусити при вірусних інфекціях, очевидно, виникають значно частіше, ніж діагностуються, оскільки в ряді випадків їх клінічна картина маскується симптомами основного захворювання. Є підстави вважати, що синусити при грипі та інших ГРВІ слід розглядати як прояв гострої вірусної інфекції, а не завжди як її ускладнення. Це міркування підтверджується розвитком найчастіше двобічного ураження приносних пазух, переважно катаральної форми, наявністю симптомів, характерних

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

для респіраторної вірусної інфекції, а також можливістю виділення вірусів із промивної рідини пазух. Однак на фоні ГРВІ можуть розвиватись і бактерійні синусити, що пояснюється зниженням опірності організму, зумовленим інфекцією [5].

Найчастіше у верхньощелепних пазухах у хворих на гострий бактерійний синусит знаходили *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, інші стрептококи та *M. catarrhalis* [3]. За даними різних авторів, *S. pneumoniae* і *M. catarrhalis* є причиною 80 % всіх випадків гострого синуситу в США [6, 7].

Матеріали і методи

Під спостереженням було 200 хворих на гострі та хронічні синусити. Вік пацієнтів коливався від 15 до 65 років. Діагноз синуситу підтверджувався анамнестичними даними, результатами передньої і задньої риноскопії, рентгенографії приносних пазух, комп'ютерної томографії, діагностичною пункцією верхньощелепних пазух. Бактеріологічне дослідження вмісту синусу верхньої щелепи, отриманого методом пункції, і мазків зі слизової носа здійснювали за допомогою висіву на штучні живильні середовища з подальшою ідентифікацією виділених культур.

Результати досліджень та їх обговорення

Видовий склад мікробної флори вмісту верхньощелепних пазух вивчали у 175 хворих на гнійний верхньощелепний синусит, які перебували на лікуванні протягом останніх чотирьох років. Із них у 52 осіб мав місце гострий процес, у 123 – хронічний. Проведені бактеріологічні дослідження показали, що в 61 (35 %) випадку посіви вмісту пазух виявились „стерильними”, в 114 (65 %) випадках виділено той чи інший вид мікроорганізмів. При цьому у 59 (34 %) хворих виявлено стафілококи (епідермальний, сапрофітний, золотистий), які належать до числа потенційно патогенних мікроорганізмів. Необхідно також відмітити виявлення у вмісті верхньощелепних пазух значного числа ентеробактерій: кишкова паличка – 4 випадки, цитобактер – 11, клебсієла – 9, ентеробактер-клоаце – 2. Синьогнійна паличка виявлена в 2 випадках, спорова паличка – в 5, гемолітичний стрептокок – в 7, алкіліденес – в 4, гриби *Candida* – в 3.

Таким чином, у вмісті верхньощелепних пазух при гнійному їх запаленні виявляється різноманітна мікробна флора, серед якої частіше трапляються стафілококи.

Гострий синусит може з'явитись й при гострому риніті (гострий риніт частіше спричиняється риновірусами, аденовірусами) внаслідок розповсюджен-

ня інфекції зі слизової оболонки носа на приносні пазухи, порушення барофункції пазух і активізації патогенної мікробної флори в порожнині носа.

При ретроспективному вивченні історій хвороби 200 осіб віком від 15 до 63 років, хворих на гострі синусити, ми встановили, що причиною захворювання виявились такі інфекційні хвороби: грип – у 110 (55 %) хворих, інші ГРВІ – у 52 (26 %), ангіна – у 5 (2,5 %), гострий риніт – у 33 (16,5 %). У 120 (60 %) пацієнтів був верхньощелепний синусит (у 90 – однобічний, у 30 – двобічний), у 80 (40 %) – полісинусит (у 52 – верхньощелепний синусит і етмоїдит, у 28 – верхньощелепний синусит, етмоїдит і фронтит).

Діагноз синуситу підтверджувався анамнестичними даними, результатами передньої і задньої риноскопії, рентгенографії приносних пазух, комп'ютерної томографії, діагностичною пункцією верхньощелепних пазух.

Більшість пацієнтів скаржилась на біль у голові, утруднене носове дихання, виділення з носа. При риноскопії відзначали гіперемію і набряк слизової оболонки носа, слизисті, слизово-гнійні чи гнійні виділення.

При пункції верхньощелепних пазух у всіх хворих виявлено екссудат різного характеру (серозний, слизистий, слизово-гнійний чи гнійний). У 120 (60 %) пацієнтів встановлено зменшення об'єму пазух, очевидно, за рахунок набряку слизової оболонки. На основі даних проведеного дослідження у 5 (2,5 %) пацієнтів діагностовано серозний синусит, у 18 (9 %) – катаральний і в 177 (88,5 %) – гнійний.

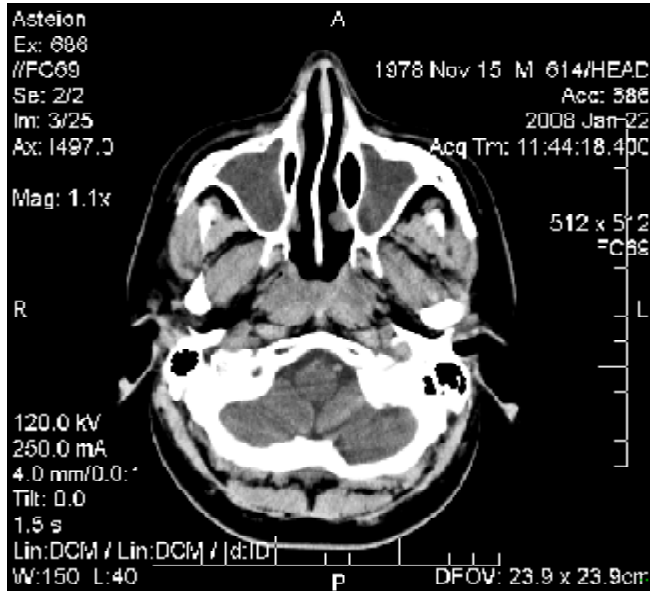
Рентгенографія приносних пазух виявляла картину зниження пневматизації тих чи інших пазух – від легкої завуальованості (у 28 хворих, 14 %) до гомогенного затемнення (у 172, 86 %) (мал.1).



Мал. 1. Хворий Ш., 34 роки. Рентгенографія приносних пазух носа, проекція Waters'a. Горизонтальний рівень рідини у лівій верхньощелепній та обох лобних пазухах.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На комп'ютерній томограмі визначали пристінковий набряк слизової оболонки, часткове чи повне заповнення синусів патологічним вмістом (мал. 2, 3).



Мал. 2. Хворий П., 31 роки. Комп'ютерна томограма при- носових пазух, аксилярна проекція. Тотальне затемнення обох верхньощелепних пазух.

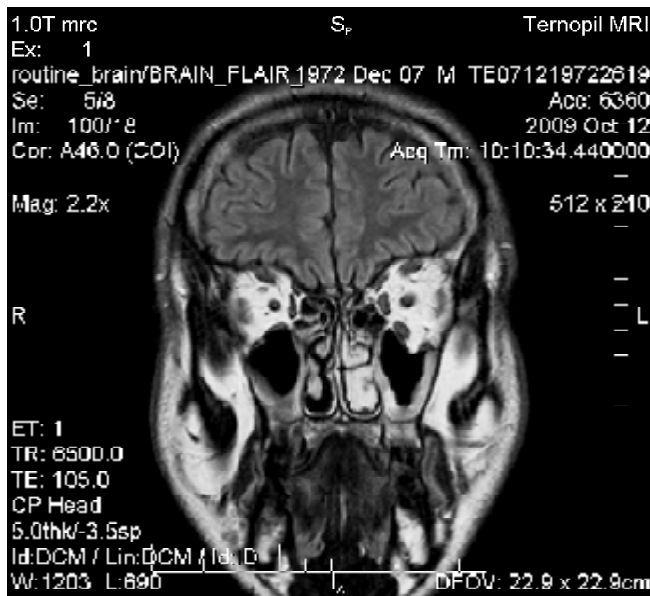


Рис.3. Хворий Щ., 37 років. Комп'ютерна томограма при- носових пазух, коронарна проекція. Нерівномірне потовщення слизової оболонки обох верхньощелепних пазух.

Оскільки синусити при ГРВІ можуть бути вірусної етіології, призначення антибіотикотерапії буде неефективним.

Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на гострий гайморит, затвердженим МОЗ України, комплексне лікування повинно включати: антибіотикотерапію, системні деконгестанти, антигістамінні, муколітичні, нестероїдні протизапальні, гомеопатичні засоби, місцеві середники. Дотримання цих критеріїв є важливим у лікуванні гострих синуситів. Профілактика ускладнень ГРВІ, грипу потребує стимуляції реактивних сил організму і вчасного адекватного лікування. Безсумнівно сприяючим фактором у виникненні синуситів також є ділянки обструкції остіомеатального комплексу. Тому важливим є відновлення архітекτονіки порожнини носа з метою нормалізації роботи остіомеатального комплексу та мукоциліарного транспорту.

Висновки

1. В період епідемії грипу та інших ГРВІ спостерігається значне зростання кількості гострих синуситів. Бактерійна флора приєднується у 88,5 % випадків.
2. Крім рентгенографії цінною у діагностиці синуситів може бути комп'ютерна томографія.

Література

1. Пухлик С.М., Щелкунов А.П. Острые синуситы купального сезона // Ринология. – 2009. – № 1. – С. 47-51.
2. Заболотный Д.И., Мельников О.Ф., Заболотная Д.Д. и др. Иммуномодулирующие средства в терапии заболеваний верхних дыхательных путей // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2004. – № 3с. – С. 38-39.
3. Крюков А.И., Шубин М.Н. Адекватная антибиотикотерапия острого и вялотекущего риносинусита // Ринология. – 2002. – № 4. – С. 48-55.
4. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Маркова Т.П. Бактериальные иммунокорректоры в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей и уха у часто болеющих детей // Ринология. – 2002. – №4. – С. 56-66.
5. Андрейчин Ю.М., Протасевич Г.С., Янюк А.В. Роль инфекційних захворювань у виникненні гострого синуситу // Тяжкі форми інфекційних хвороб і невідкладні стани. Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України.– Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С. 7-9.
6. Зарицкая И.С., Вольская О.Г., Смагина Т.В. Эффективность применения макролидного антибиотика "Кларит" при воспалительной патологии околоносовых пазух // Ринология. – 2004. – № 2. – С. 56-62.
7. Sinus and Allergy Health Partnership. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis // Otolaryngology – Head and Neck Surgery.– 2000. – Vol.123.– P. 1-S32.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

SINUSITES AS COMPLICATIONS OF ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION

Andreychyn Yu.M., Ruda N.S.

The species content of microflora of maxillar sinuses in patients with acute and chronic purulent sinusites (dominating of staphylococci) is demonstrated. Significant increase of cases of acute sinusites during flue epidemic and other respiratory viral infections is remarked. The diagnostic value of computer tomography is confirmed.

Key-words: maxillar sinusitis, microflora, flue epidemic, computer tomography.

© Ахтемійчук М.Ю., 2009
УДК 616.2-022.7-085.23

М.Ю. Ахтемійчук

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛАФЕРОБІОНУ ПРИ АДЕНОВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ

Буковинський державний медичний університет

Узагальнено вплив аерозольного застосування інтерферону б2в (лаферобіону) в комплексному лікуванні хворих чоловічої статі юнацького віку на клінічні прояви аденовірусної інфекції та стан гуморальної ланки імунітету. На підставі одержаних результатів обґрунтовано новий підхід до комплексної терапії хворих на аденовірусну інфекцію.

Ключові слова: лаферобіон, аденовірусна інфекція, інтерфероновий статус організму, гуморальна ланка імунітету.

Респіраторні вірусні інфекції найбільш поширені серед хвороб ХХІ століття. У структурі інфекційної захворюваності майже 70 % припадає на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ). За короткий проміжок часу вони уражають жителів різних країн і континентів [1-3].

Майже 90 % населення щонайменше один раз на рік хворіє на одну з респіраторних інфекцій вірусної етіології. Це зумовлює високу захворюваність і навіть впливає на показник смертності [4].

Вкрай несприятливого перебігу ГРВІ можуть набувати на тлі імунодефіцитних станів. Від функціонального стану імунної системи залежать тривалість ГРВІ, тяжкість перебігу, розвиток ускладнень [5, 6].

На сьогодні єдиної медикаментозної корекції грипу та інших ГРВІ ще немає. Для лікування використовують переважно патогенетичні та симптоматичні засоби [7]. Найбільш ефективним у лікуванні таких хворих є застосування інтерферонів (ІФ) [8, 9], особливо у вигляді аерозолі [9, 10].

Отже, актуальність теми зумовлена потребою вдосконалити лікування хворих на аденовірусну інфекцію.

Мета дослідження – підвищити ефективність лікування хворих на аденовірусну інфекцію шляхом аерозольного застосування ІФН- $\alpha 2\beta$ (лаферобіону), дослідити його вплив на клінічний перебіг недуги, інтерфероновий статус організму та гуморальну ланку системи імунітету.

Матеріали і методи

В основу роботи покладено комплексне обстеження хворих на аденовірусну інфекцію, яке включало вивчення скарг, анамнестичних даних, у тому числі даних епідеміологічного, імунологічного та алергологічного анамнезів, проведення фізичного об'єктивного обстеження і доповнювалось лабораторно-інструментальними, імунологічними методами дослідження, статистичним аналізом.

Обстежено і проліковано 39 хворих на аденовірусну інфекцію (AI), які протягом 2008 року перебували на стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні базового клінічного військового госпіталю (м. Чернівці). Усі хворі були чоловічої статі, віком від 19 до 24 років.

При встановленні діагнозу брали до уваги клініко-епідеміологічні дані та результати лабораторних методів дослідження (серологічного, імуноферментного, біохімічного, інструментального).

Для характеристики імунологічного статусу хворих на ГРВІ, виявлення порушень і встановлення ступеня їх вираження в гуморальній ланці системи імунітету вивчали комплекс показників: лейкоцитарну формулу загального аналізу крові, IgM, IgG, IgA та інтерферон- α .

Інгаляційне введення лаферобіону в дозі 1 млн МО здійснювали за допомогою компресорного небулайзера «Бореал» фірми «Flaet Nuova» (Італія), по 1 сеансу на день упродовж трьох днів поспіль. Інгаляції проводили не раніше, ніж через 1-1,5 год після споживання їжі, фізичного навантаження. Перед процедурою хворий полоскав рот і глотку кип'яченою водою кімнатної температури.

Отримані дані оброблено статистично загальноприйнятими методами з підрахунком середньої арифметичної з її похибкою. З метою визначення рівня вірогідності змін у середніх тенденціях між моментом госпіталізації в стаціонар та виписування з нього задіяні і параметричний (парний двосторонній критерій Стьюдента), і непараметричний метод (парний критерій Вілконсона).

Кореляційний аналіз проводили із застосуванням як параметричного методу (коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона), так і непараметричного рангового критерію Спірмена. Окрім кореляційного аналізу, використано лінійний регресійний аналіз з виведенням рівнянь залежностей між деякими найбільш важливими показниками.

Для всіх вказаних статистичних методів порівняння обраховували величину вірогідності «р», яку використовували для винесення рішень про прийняття чи відхилення робочих статистичних гіпотез.

Статистичну обробку виконували за допомогою спеціалізованої комп'ютерної програми для статистич-

них обрахунків PAST (version 1.84, freeware, Oyvind Hammer, D.A.T. Harper, 2008) [12].

Контрольну групу склали хворі на AI, які отримували базисну терапію, що включала: цитрамон, амброксол, альбуцид, нафтизин, діазолін, септифрил, бромгексин і полоскання горла теплим розчином фурациліну. Основна група хворих одержувала комплексну терапію, яка включала в повному обсязі базисну, на тлі якої додатково використовували лаферобіон.

Результати досліджень та їх обговорення

Формування AI на фоні зниження неспецифічного протиінфекційного захисту та порушень у системі провідних імунокомпетентних клітин (моноцитів/макрофагів та ін.) не дозволяє організму хворого на найвідповідальнішому етапі захворювання ефективно протистояти аденовірусній інфекції, що спонукає до проведення замісної інтерферонотерапії.

Підвищення концентрації IgM у хворих на AI підтверджує гострий характер AI (первинна імунна відповідь), а підвищення концентрації IgA свідчить про те, що процес запалення локалізований на слизових оболонках.

Першим етапом дослідження було вивчення впливу нової комплексної терапії на клінічний перебіг AI в обстежених хворих.

Одержані результати клінічного обстеження хворих на AI у процесі лікування засобами комплексної терапії показали високу клінічну ефективність терапевтичної тактики, що включала лаферобіон. Так, уже через 2-3 дні призначення цього препарату призводило до зменшення маніфестації клінічних симптомів: зниження температури у більшості хворих, зменшення дертя у горлі, закладення носа, проявів кон'юнктивіту, фарингіту та інших клінічних ознак. Разом із тим, не зменшувалися в розмірах регіональні лімфатичні вузли, в окремих хворих не зникав біль у лімфатичних вузлах при їх пальпації.

Продовження терміну лікувальної комплексної тактики у хворих на AI показало її високу ефективність. Після 3 днів лікування, починаючи з 4-6 днів, усі маніфестні ознаки захворювання різко зменшувалися. Так, підвищену температуру (37,2 °C) встановлено лише у 2 хворих із 26, головний біль зберігався також у 2 хворих, але його інтенсивність була значно меншою (за відчуттям пацієнтів). У незначній кількості хворих (від 3-4 до 34,5 % випадків) зберігалися дертя у горлі, закладення носа, кон'юнктивіт, фарингіт, лімфаденіт і гіперемія мигдаликів. Практично всі хворі відчу-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

вали полегшення, більшість вважали себе здоровими.

Традиційне лікування продовжувалося до 7-10 діб залежно від самопочування. Через цей період всі хворі були виписані зі стаціонару в задовільному та доброму (22 хворих – 75,9 %) стані.

Позитивний вплив лаферобіону на перебіг АІ, з нашого погляду, залежить від його біологічної дії на аденовіруси. Противірусний ефект лаферобіону пов'язаний із запобіганням можливості інфікування нових клітин (епітеліоцитів ротоглотки, кон'юнктиви), а також з індукцією зростання концентрації імуноглобулінів у крові та підсилення клітинної імунної відповіді стосовно уражених вірусом клітин. Крім того, лаферобіон призводить до пригнічення синтезу білків вірусної оболонки. Така направлена дія на збудника (аденовірус) та окремі ланки імунітету сприяє ефективному лікуванню запропонованим комплексом засобів.

Одержані результати свідчать про те, що лаферобіон сприяє зростанню абсолютної кількості лейкоцитів на 18,6 %, паличкоядерних нейтрофільних лейкоцитів – на 76,3 %, моноцитів – на 23,9 %.

Обчислені за спеціальними формулами та наведені показники імуногематологічних коефіцієнтів свідчать про активацію нейтрофільних лейкоцитів у формуванні неспецифічного протиінфекційного захисту організму хворих на АІ. При цьому спостерігається тенденція до зниження алергізації організму хворих на АІ під впливом лаферобіону, а також незначні позитивні зміни коефіцієнтів, які вказують на поліпшення розподілу та функціонального стану імунокомпетентних клітин.

Відомо, що α -ІФН підсилює продукцію імуноглобулінів, стимулюючи специфічну імунну відповідь В-лімфоцитів на специфічний хелперний фактор залежно від дози інтерферону. Тому важливим і необхідним було вивчити вплив лаферобіону на концентрацію α -ІФН та імуноглобулінів основних класів шляхом встановлення цих показників у хворих на АІ при госпіталізації в стаціонар та після завершення комплексної терапії.

Показники концентрації α -ІФН, імуноглобулінів основних класів, виявлені у хворих на АІ, свідчать про позитивну (зростання) тенденцію впливу лаферобіону на нормалізацію формування противірусного захисту у хворих на АІ. При цьому в периферійній крові підвищується концентрація α -ІФН на 25,4 %, IgM – на 8,5 %, IgG – на 8,9 %, IgA – на 9 %, що підсилює протиінфекційний захист організму хворих на АІ.

Для виявлення лікувальної ефективності лаферобіону, крім наведених досліджень, необхідно провести порівняння вивчення впливу комплексної терапії хворих на АІ з використанням лаферобіону на концентрацію α -ІФН та імуноглобулінів основних класів у периферійній крові хворих, які одержували лаферобіон, та крові хворих, які отримували тільки базисну терапію.

Проведені лікувальні заходи та засоби, включаючи лаферобіон, у хворих на АІ показали, що комплексна терапія має переваги у стимуляції противірусного захисту в організмі хворих. Ця стимуляція полягала в зростанні на 68,1 % концентрації α -інтерферону в периферійній крові, що, можливо, проявлялося збільшенням концентрації імуноглобулінів основних класів: IgM – на 18,5 %, IgG – на 18,9 % та IgA – на 20 %. Наведене вище підтверджує висновок про те, що б-інтерферон, концентрація якого зростає у хворих на АІ, при введенні лаферобіону посилює гуморальну імунну відповідь В-лімфоцитів.

Отже, замісна комплексна терапія, що включає лаферобіон (ІФН- α 2в), безпосередньо проявляє через лаферобіон противірусну дію на аденовіруси, а також позитивно впливає на активацію гуморальної імунної відповіді організму у хворих на гостру аденовірусну інфекцію.

Висновки

1. Застосування в комплексній терапії хворих на аденовірусну інфекцію лаферобіону у вигляді аерозолу в дозі 1 млн МО 1 раз на день 3 доби поспіль сприяє швидкому регресу основних клінічних симптомів (тривалості гарячки, головного болю, кон'юнктивіту), які у 97,4 % зникали впродовж 3 діб лікування.

2. У хворих на гостру аденовірусну інфекцію при госпіталізації у стаціонар спостерігається тенденція до збільшення концентрації α -інтерферону, IgM та IgA. Замісна комплексна терапія, що включає лаферобіон (ІФН- α 2в), безпосередньо проявляє противірусну дію на аденовіруси, а також позитивно впливає на активацію гуморальної та клітинної імунної відповіді організму хворих на гостру аденовірусну інфекцію.

3. Аерозольна інтерферонотерапія в дозі 1 млн МО у хворих на аденовірусну інфекцію сприяє поліпшенню їх самопочування через 1-3 доби лікування, що підтверджено зникненням клінічної симптоматики у 86,6 % пацієнтів, зростанням у крові абсолютної кількості лімфоцитів на 40,8 % та співвідношення імуноглобулінів основних класів порівняно з початковим рівнем.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4. У 90 % хворих на аденовірусну інфекцію під впливом аерозольної інтерферонотерапії показники ендогенної інтоксикації нормалізувалися через 4-6 діб терапії. У хворих, які отримували традиційну терапію, вказаний ефект спостерігався пізніше.

Література

1. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби (лекції) / М.А. Андрейчин – Тернопіль : Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
2. Застосування індукторів інтерферону в комплексному лікуванні хворих на гострі респіраторні захворювання / В.М. Козько, О.І. Могилинець, Г.І. Граділь, Д.В. Кацапов // Врач. практика. – 2006. – № 1. – С. 27-30.
3. Возианова Ж.И. Достоверность диагноза “Грипп” в период сезонного подъема заболеваемости / Ж.И. Возианова, О.А. Подолук, О.А. Голубовская // Сучасні інфекції. – 2002. – № 2. – С. 29-32.
4. Громашевська Л.Л. Метаболічна інтоксикація у патогенезі та діагностиці патологічних процесів / Л.Л. Громашевська // Лабораторна діагностика. – 2006. – № 1. – С. 3-6.
5. Андронати С.А. Пероральний індуктор ендогенного інтерферона амиксин і його аналоги / С.А. Андронати, Л.А. Литвинова, Н.Я. Головенко // Журн. АМН України. – 1999. – Т. 5, № 1. – С. 53-66.
6. Клинико-иммунологическое обоснование применения афлубина в профилактике и лечении вирусных заболеваний респираторного тракта у детей / Т.И. Гаращенко, М.В. Мезенцева, Л.И. Ильенко, М.В. Гаращенко // Детские инфекции. – 2005. – № 3. – С. 49-53.
7. Руденко А.А. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ / А.А. Руденко, С.Г. Бурчинский // Журн. практ. врача. – 2001. – № 4. – С. 39-41.
8. Проблема інфекційної захворюваності залишається актуальною проблемою системи охорони здоров'я та держави / О.О. Бобильова, С.П. Бережнов, Л.М. Мухарська [та ін.] // Сучасні інфекції. – 2001. – № 1. – С. 4-10.
9. Клініко-експериментальні дослідження гропринозину при грипі / А.О. Руденко, С.Л. Рибалко, С.Т. Дядюн [та ін.] / Збірник науково-практичних та експериментальних робіт. – К., 2002. – С. 19-22.
10. Москалюк В.Д. Нові підходи до лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій / В.Д. Москалюк // Буковинський медичний вісник. – 2003. – № 1. – С. 91-93.
11. Удосконалення лікування грипу та інших ГРВІ / В.Д. Москалюк, А.Г. Трефаненко, Н.А. Богачик, Я.В. Венгловська / Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз : матер. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (5-6 травня 2004 р.). – Тернопіль : Укрмедкнига, 2004. – С. 19-21.
12. Hammer O. PAST: Palaeontological statistics software package for education and data analysis / O. Hammer, D.A.T. Harper, P.D. Ryan // Palaeontologia Electronica. – 2001. – Vol. 4, Issue.1. – P. 1-9.

EFFICIENCY OF LAFEROBION FOR ADENOVIRAL INFECTION

M.Yu. Akhtemiychuk

SUMMARY. Resulted generalization of influence of aerosol application of interferon $\alpha 2b$ (laferobion) in the complex treatment of male patients of youth age on the clinical features of adenoviral infection and status of humoral link of immunity. On the basis of the got results the new approach is grounded for complex treatment of patients with adenoviral infection.

Key words: laferobion, adenoviral infection, interferon status of organism, humoral link of immunity.

І.В. Дзюблик, В.П. Широбоков, С.І. Климнюк

ВІРУСИ ГРИПУ ЛЮДИНИ ТА ГРИП: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ЕТІОПАТОГЕНЕЗ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця,
Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

У статті описано морфологію та ультраструктуру вірусів грипу людини. Описано особливості їх репродукції та генетичні взаємодії, які призводять до появи нових штамів вірусів. Звернуто увагу на основні патогенетичні механізми, які спричиняють виникнення грипу у людини. Представлена коротка історія пандемій та епідемій грипу.

Ключові слова: грип, віруси грипу, гемаглютинін, нейрамінідаза, репродукція, патогенез грипу.

Загальновідомо, що взаємовідносини мікроорганізмів і людей формувалися мільйони років впродовж усього періоду еволюції людства. Палеонтологічні знахідки переконливо свідчать, що предків сучасної людини переслідувало багато інфекційних хвороб.

Відсутність письмових пам'яток на початку формування людства не дає можливості чітко визначити роль інфекцій у людській популяції. Тільки утворення великих товариств у вигляді перших країн змусило задля мети спілкування створити писемність, що привело до появи перших документальних описів хвороб, у тому числі інфекційних, поглядів на медицину, боротьбу проти резонансних інфекцій.

Перші епідемії грипу описано Гіппократом в 412 р. до нашої ери. Літописні згадки про захворювання на грип відмічені в Японії VIII сторіччя. Вважають, що саме тоді і зародилася у Південно-Східній Азії перша епідемія грипу. Ще чотири сторіччя знадобилися збудникам грипу, аби "проторити стежку" до Європи. Так, у 1173 році в європейських літописах описується епідемія, яка за клінічними ознаками дуже схожа на грип. У руських літописах викладено, що за такої епідемії всі люди хворіли із сильним болем у суглобах, через що "анікому було води подати". Починаючи з XIII сторіччя, епідемії грипу в Європі стають звичайним явищем. У XIX ст. є повідомлення про 12 великих спалахів, 8 з яких

могли бути пандеміями або глобальними епідеміями за своїми масштабами.

Пандемія грипу – це особливе і непередбачуване явище. Пандемія грипу, відома як "іспанка" (Spanish Flu), образно кажучи "мати всіх сучасних пандемій" виникла на початку XX століття і збіглася у часі з Першою світовою війною. Вона була і є на сьогодні небагненною щодо кількості жертв та економічних наслідків для планети в цілому. Через військову цензуру в країнах, що тоді воювали, і заборону друкувати "панічні чутки" перші відомості про нову епідемію з'явилися в Іспанії, яка не воювала, через що епідемія отримала назву "іспанка". Незвичайний перебіг із переважанням тяжких легеневих розладів до цього випадку ніколи не описувався при попередніх епідеміях грипу. На планеті, за оцінками вчених, переохворіло від 500 млн до 1 млрд людей, загинуло до 50 млн – значно більше, ніж загинуло на фронтах Першої світової війни. Вже в XXI сторіччі американським вченим вдалося отримати матеріал, який дозволив наблизитись до таємниці смертельного вірусу "іспанки". Цим матеріалом для дослідження стали заморожені у вічній мерзлоті фрагменти легенів людей, що загинули від пневмонії у період згаданої пандемії 1918 року. Вчені вважають, що вірус утворився внаслідок генетичної трансформації пташиного вірусу грипу в організмі свиней у вірус грипу людини.

Весною 2009 р. у США від двох дітей було виділено вірус грипу, який, як правило, циркулював у популяції свиней з 1999 р. Його було ідентифіковано як вірус Influenza virus A/California/04/2009 H1N1. За своїми біологічними властивостями він нагадував вірус грипу A/H1N1, який викликав велику пандемію хвороби у 1918 р. ("іспанка") та відрізнявся від вірусу сезонного грипу. Вже наприкінці квітня 2009 року в Мексиці та США, а потім в Канаді були зареєстровані чисельні ви-

падки захворювання, спричинені новим вірусом A/H1N1. 11 червня 2009 р. ВООЗ оголосила пандемію грипу – фаза 6. Було зареєстровано в 11 країнах світу 257 випадків захворювань на “каліфорнійський грип”, в тому числі 7 смертельних випадків. На початку серпня кількість хворих на новий грип сягнула 162 380 осіб у 168 країнах світу та 1154 людини померло. Більшість людей, що захворіли, були віком від 12 до 17 років. Смертність – 0,7 %.

На сьогодні “каліфорнійський” вірус, вірус “свинячого грипу” спричинив пандемію, розповсюдившись у багатьох країнах світу, в тому числі й Україні.

Було відмічено, що він найчастіше викликає захворювання у людей, які не мають імунітету щодо вірусу, дітей до 5 років, вагітних жінок, людей із хронічними захворюваннями серця і нирок, цукровим діабетом, астмою та хронічними захворюваннями органів дихальної системи, осіб з імунодефіцитами, неврологічними захворюваннями, хворобами печінки, крові, ожирінням.

Віруси грипу та генетичні взаємодії між ними. Вірус грипу людини вперше був виділений в 1933 р. англійськими вірусологами W. Smith, C. Endrewe, I P. Laidlaw з носоглоткового змиву хворого на грип доктора W. Smith. Цей ізолят отримав назву вірусу грипу типу А, штам WS. Згодом такий тип вірусу грипу постійно виявлявся під час епідемій. Коли в 1940 р. (Т. Fransis, Т. Magill) та в 1947 р. (С. Talor) виділили нові варіанти вірусу грипу, то, з урахуванням порядку та часу виділення, їх позначили першими буквами латинського алфавіту як віруси грипу типу В та С.

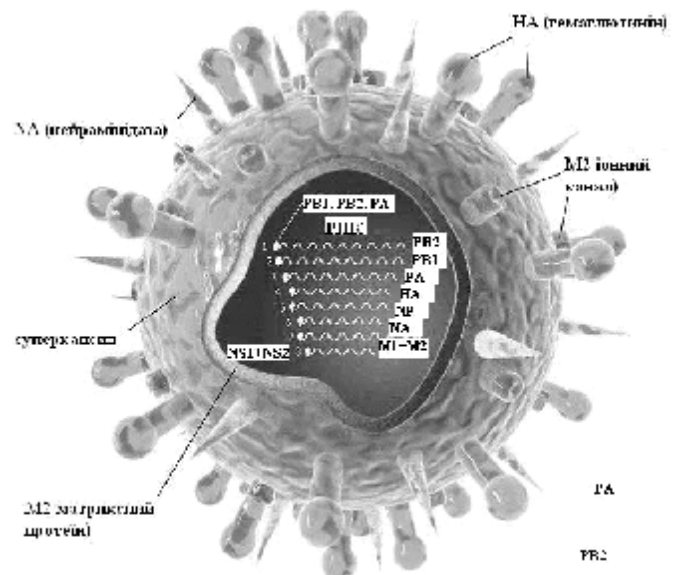
Віруси грипу утворюють родину *Orthomyxoviridae*. Збудники грипу А та В належать до родів *Influenzavirus А* та *В*. У складі родини розрізняють також рід *Influenzavirus С*, рід *Thogotovirus* (уражає хребетних і безхребетних) та *Isavirus*, який інфікує лососів (*Virus Taxonomy-Classification and Nomenclature, 2002*).

Віріони плеоморфні, частіше сферичні, діаметром 80-120 нм. Зустрічаються філаментозні форми довжиною до 2000 нм і діаметром 80-120 нм. Як правило, останні превалюють у свіжих ізолятах збудника.

Зовні віріони вкриті поверхневою оболонкою (син.: суперкапсид), яка утворена подвійним шаром ліпідів, що є дериватом клітинної мембрани, і зануреними в ліпіди глікопротеїнами та неглікозильованими білками. Поверхневі глікопротеїни формують подовжені структури, так звані “шипи”

діаметром 4-6 нм та довжиною 10-14 нм. Таких “шипів” на поверхні вірусної частинки близько 900, за своєю формою вони є двох видів: палички та патички з потовщенням на зовнішньому кінці.

У центрі віріону розташована серцевина, яка складається з нуклеокапсиду, вкритого мембранним або матриксним білком (надкапсидною оболонкою). Нуклеокапсид фрагментований, має спіральний тип симетрії. Фрагменти нуклеокапсиду відрізняються між собою за розміром, кожен з них утворений РНК, яка асоційована з внутрішніми вірусними протеїнами. Схематичне зображення структури вірусу грипу подано на мал. 1.



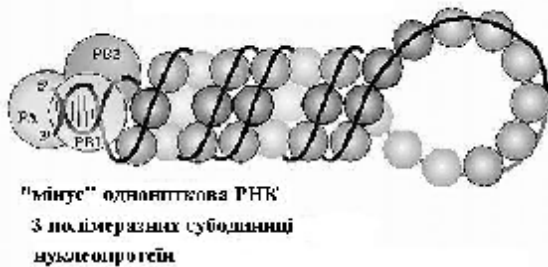
Мал. 1. Ультраструктура вірусу грипу (Chris Bicke /Science. Reprinted with permission from Science, 2006, Vol. 312, p. 380 [2006 by AAAS].

Залежно від роду вірусів грипу геном складається з декількох фрагментів лінійної одноланцюгової РНК негативної полярності: 8 таких фрагментів мають віруси грипу родів *Influenzavirus А*, *В* та *Isavirus*; 7 фрагментів – у вірусів грипу *С*; 6 фрагментів – у *Thogotovirus*. Довжина фрагментів – від 900 до 2350 nt, інформаційний розмір їх варіює від 10,0 до 13,6 kb. Всі фрагменти РНК вірусів грипу на 5'- та 3'-кінцях мають однакову певну послідовність нуклеотидів. Геноми більшості відомих штамів вірусу грипу добре досліджені та є картованими.

До внутрішніх структурних білків вірусів з родини *Orthomyxoviridae* належать: нуклеокапсидний

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

протеїн (NP), три полімеразних протеїни (PA, PB1, PB2) та матриксний білок (M1). NP – головний внутрішній протеїн. Він безпосередньо зв'язаний з фрагментами генома вірусу, формуючи субодиночку його капсиду (мал. 2).



Мал. 2. Будова рибонуклеопротеїну вірусу грипу [Paul Digard, Dept. Pathology, University of Cambridge, <http://www2.hu-berlin.de/biologie/molbp/new/virus/virus601.htm>]

Полімеразні Р-протеїни також поєднані з кожним фрагментом генома і входять до складу капсиду віріону. Вони здійснюють пізні біосинтетичні етапи репродукції вірусу. Так, PB1 є транскриптазою вірусу грипу, а саме РНК-залежною РНК-полімеразою. Білок PB2 має властивості ендонуклеази і відокремлює КЕП-структуру з 8-15 прилеглими нуклеотидними послідовностями від клітинних іРНК та перекидає її на 5'-кінець вірусного РНК-транскрипту. Полімеразні білки PB1 та PB2 мають лужні властивості, а полімеразний білок PA – кислі. Функція білка PA остаточно не вивчена, можливо, він виконує деякі регуляторні функції на біосинтетичних етапах репродукції вірусу. Внутрішні протеїни визначають вірулентність вірусу грипу. З ними значною мірою пов'язані токсичні властивості збудника.

Поверхневі структурні білки ортоміксовірусів розрізняються залежно від роду і можуть бути представлені як оболонкові глікопротеїни типів I, II та III. Перший з них – гемаглютинін, який позначається як "HA" у вірусів грипу A і B, як "HEF" – у вірусів грипу C та як "GP" – у *Thogotovirus*. Оболонковий глікопротеїн типу II є ферментом нейрамінідазою (NA), яка присутня у вірусів грипу A, B. Вірус грипу C нейрамінідазу втрачає, але його єдиний HEF-глікопротеїн має поряд з гемаглютинуючими властивостями ще й естеразну рецепторну активність. Поверхневий білок типу III (M2) формує іонні канали в суперкапсиді вірусу і, вірогідно, є також глікозилізованим.

Всі названі глікопротеїни інкорпоровані в ліпідну двошарову структуру клітинного пох-

дження і разом з нею формують поверхневу оболонку вірусу.

Гемаглютинін (HA) отримав свою назву за те, що саме з ним пов'язана властивість вірусів грипу аглютинувати еритроцити багатьох тварин. У вірусологічній практиці гемаглютинуючі властивості вірусу щодо еритроцитів півня, гвінейської свинки і людини з першою групою крові використовують для індикації вірусу та, гальмуючи її специфічними антитілами, у серологічній діагностиці грипу.

Субодиночка HA є тримером. Мономер його має форму палички, довжиною 14 нм і діаметром 4 нм, що С-кінцем легкого ланцюга заглиблена в двошарову ліпідну мембрану.

HA синтезується у вигляді білка-попередника, який підлягає подальшій протеолітичній активації – нарізанню протеазами клітини на два ланцюги: важкий (син.: великий) – HA1 з молекулярною масою 50х103 Да та легкий (син.: малий) – HA2 (25х103 Да), що поєднані між собою дисульфідними зв'язками.

За допомогою рентгеноструктурного аналізу кристалізованого HA вірусу грипу A(H3N2) розроблена його об'ємна модель, згідно з якою в тримері HA визначають дві структурні ділянки – стеблину та глобулу. В складі глобули розрізняють вкрай важливі для епідемічного потенціалу вірусу грипу антигенну та рецепторну ділянки.

Глобула побудована тільки з важкого ланцюга HA1, в той час як стеблина – з обох ланцюгів HA1 і HA2.

У верхній частині глобули розташовані консервативні амінокислотні послідовності, які формують вірусні рецепторні ділянки. Останні обумовлюють взаємодію вірусу із клітинними рецепторами. Глобула має також чотири основних антигенних сайти, які розташовані там, де амінокислотна послідовність утворює петлі, що виступають на поверхню глобули. Ці петлі не задіяні у формуванні четвертинної просторової структури HA, тому в них можуть накопичуватись мутації, які визначають широку антигенну варіабельність вірусів грипу A. Антигенні сайти позначені літерами A, B, C, D і відповідають чотирьом основним антигенним детермінантам HA.

HA – основний штамоспецифічний антиген вірусу з високим ступенем некон-трольованої мінливості. Він є найбільш імуногенним білком, а антитіла, що утворюються до нього, є протективними, тобто такими, що нейтралізують інфекційну активність вірусу грипу. HA виконує найважливішу для вірусу роль розпізнавання клітинних рецеп-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

торів, прикріплення вірусу до клітини з подальшим проникненням у клітину шляхом гемаглютинінзалежного злиття з мембраною клітинної рецептосоми.

Усі відомі науці віруси грипу мають 15 варіантів (субтипів) НА: три з них (Н1, Н2, Н3) циркулюють серед людей, два (Н3, Н7) – серед коней, два (Н1 і Н3) належать вірусу грипу свиней, але всі 15 субтипів НА широко представлені у численних популяціях птахів (табл. 1). Саме НА відіграє виключно важливу роль у формуванні видової специфічності вірусів грипу і визначенні кола його хазяїв.

Таблиця 1

Гемаглютиніни вірусу грипу А

Субтип	Люди	Свині	Коні	Птахи
Н1	+	+	–	+
Н2	+	–	–	+
Н3	+	+	+	+
Н4	–	–	–	+
Н5	–	–	–	+
Н6	–	–	–	+
Н7	–	–	+	+
Н8-Н15	–	–	–	+

Нейрамінідаза (НА) є ферментом вірусу, що каталізує руйнування нейрамінової (сіалової) кислоти, і, як наслідок, відокремлення вірусу від певного субстрату, який таку кислоту містить, в тому числі від клітинного рецептора (тому інша назва нейрамінідази – рецепторруйнуючий ензим). Таке "зняття" вірусу з клітинного рецептора називається елюцією. НА виконує ряд важливих для вірусу функцій на ранніх етапах його репродукції, а також при виході вірусів з клітини.

Субодинація НА являє собою тетрамер: по два мономері поєднані дисульфідними сполуками в димери, останні за допомогою міжмолекулярних зв'язків складають тетрамер. Кожен мономер НА має вигляд барабанної палички та складається з кубічної форми головки, розміром 4х4х4 нм, та стеблини довжиною 10 нм, яка заглиблена в ліпідну мембрану суперкапсиду віріону. Каталітичний центр НА розташований на поверхні головки в кожному з мономерів, тобто фермент має чотири активні центри. Всі сайти глікозилування також знаходяться на головці НА.

Антигенні детермінанти НА знаходяться в петлях поліпептидного ланцюга, які не беруть участь у взаємодії між ланцюгами. Утворені проти НА антитіла мають протективні властивості, але не ней-

тралізують інфекційну активність вірусу в тій мірі, як антигемаглютиніни.

Усі відомі дотепер віруси грипу ссавців та птахів мають 9 субтипів нейрамінідази: N1 і N2 у вірусів людини і у вірусу свиней, N7 і N8 у вірусів коней і всі 9 NA у вірусів птахів (табл. 2).

Таблиця 2

Субтипи нейрамінідази вірусу грипу А

Субтип	Люди	Свині	Коні	Птахи
N1	+	+	–	+
N2	+	+	–	+
N3	–	–	–	+
N4	–	–	–	+
N5	–	–	–	+
N6	–	–	–	+
N7	–	–	+	+
N8	–	–	+	+
N9	–	–	–	+

Таким чином, антигенна структура вірусів грипу складається з комбінацій 15 субтипів НА і 9 субтипів NA. Проте із 135 теоретично можливих комбінацій НА та NA у природі зустрічаються лише 46, деякі комбінації НА і NA зустрічаються частіше за інші. Причини обмеження можливих комбінацій поверхневих глікопротеїнів досі невідомі. Вважають, що однією з них може бути функціональний стан НА, пов'язаний з неповним видаленням нею сіалових залишків субстрату, що призводить до агрегації вірусних часток.

Крім того, важливою функцією НА є відокремлення вірусних часток, які виходять з клітини при репродукції вірусу в міжклітинний простір, від неспецифічних інгібіторів НА – мукополісахаридів, що містяться в дихальних шляхах людини і тварин та нейтралізують інфекційну активність вірусу.

НА та NA є штамоспецифічними антигенами вірусу.

У геномі вірусів грипу задована також інформація про два неструктурні протеїни – NS1 та NS2, які присутні в інфікованій клітині, де беруть активну участь у біосинтетичних етапах репродукції вірусу, але до складу віріону не входять. Крім того, встановлено, що з NS1 та NS2 пов'язана здатність вірусу грипу пригнічувати Т4-клітинний ланцюг імунної системи і спричинювати транзиторий імунodefіцит.

Інформація про білки та їх функції на прикладі вірусів грипу А наведена в табл. 3.

Білки вірусу грипу А та їх функції

Назва	Позначення	Властивості та функції білків
Внутрішні структурні протеїни		
Нуклеокапсидний протеїн	NP	В асоціації з кожним фрагментом РНК формує рибонуклеопротеїн вірусу. Останній разом з полімеразними білками утворює серцевину вірусу
Полімеразні протеїни	PB1 PB2 PA	Протеїни-ферменти реплікативно-транскриптазного комплексу: – РНК-залежна РНК-полімераза; – ендонуклеаза; – білок-регулятор – визначає рівень патогенності та вірулентності штамів вірусу
Матриксний протеїн	M1	Формує надсерцевинну оболонку вірусу, є білком-медіатором збирання віріонів
Зовнішні (поверхневі) структурні білки		
Гемаглютинін	HA	Забезпечує прикріплення вірусу до чутливої клітини та проникнення в клітину. Визначає рівень інфекційності штамів вірусу. Є штамоспецифічним антигеном, основним протективним білком. Неконтрольовано антигенно змінюється
Нейрамінідаза	NA	Звільняє віріон від клітинних рецепторів у рецептосомі та забезпечує ефективний вихід з клітини, запобігаючи агрегації. Звільняє вірус від дії неспецифічних інгібіторів, які є у біорідинах хазяїна. Є штамоспецифічним антигеном. Має протективні властивості, антигенно змінюється, але меншою мірою, ніж HA
Мембранний білок	M2	Формує іонні канали в суперкапсиді віріону
Неструктурні білки (неглікозильовані)		
Неструктурні протеїни 1-го і 2-го типів	NS1 NS2	Каталізують певні процеси біосинтезу вірусспецифічних макромолекул на пізніх стадіях репродукції вірусу. NS1 визначає резистентність вірусу до цитокінів (інтерферону та фактора некрозу пухлин α)

Вірус грипу був першим вірусом людини і, взагалі, першим вірусом еукаріот, який дослідили кількісними генетичними методами. До генетичних взаємодій вірусів грипу відносять, насамперед, генетичну рекомбінацію. У випадку змішаної інфекції, тобто коли в одній клітині розмножуються два різних штами вірусу грипу А, можлива рекомбінація або обмін фрагментами геному при збиранні вірусспецифічних компонентів з утворенням принципово нових варіантів збудника. Рекомбінація неможлива між вірусами грипу А та В, або А та С, або В та С. Цей процес також не може відбуватися поміж вірусами грипу та вірусами, що належать до інших родин.

До генетичних взаємодій вірусу відносять також утворення делеційних мутантів або дефектних інтерферуючих часток, гетерозиготність та фенотипове змішування.

Вірус грипу А надзвичайно мінливий за своїми антигенними властивостями. Причина такої

мінливості полягає в зміні амінокислотного складу поверхневих глікопротеїнів HA і NA, яка визначається змінами в генах, що кодують гемаглютинін та нейрамінідазу вірусу.

Розрізняють два типи антигенної мінливості збудника грипу А: антигенний шифт (англ.: shift – зсув) та антигенний дрейф.

Шифтова мінливість вірусу грипу призводить до появи штамів із зовсім новими поверхневими глікопротеїнами, тобто супроводжується радикальним оновленням антигенів збудника. Це відбувається внаслідок повної заміни нуклеотидних послідовностей, найчастіше, 4-го гена для HA або 6-го гена, що кодує NA, або обох генів одночасно. Більшість дослідників вважають, що в основі шифтової мінливості лежить процес рекомбінації генів за умов одночасного зараження чутливої клітини вірусами грипу людини та тварин. Тваринний світ є унікальним резервуаром HA та NA вірусів грипу в природі:

серед ссавців та птахів циркулюють віруси грипу А з 15 типами НА (у людини – тільки три) та 9 варіантами NA (у людини – два). Процесу рекомбінації генів, безумовно, сприяє дискретність геному вірусів грипу, тоді в згаданих умовах одночасної репродукції двох вірусів в одній клітині обмін фрагментами батьківських геномів при збиранні дочірніх віріонів є цілком ймовірним та легко здійсненим. Теоретично можлива кількість комбінацій з 8 генів, які можуть формувати повний РНК-геном при конкурентному інфікуванні клітини становить 256. Проте практика свідчить, що лише небагато комбінацій генів призводить до виникнення збудників з "правильним" геномом, які можуть ефективно репродукуватися в природних умовах.

Методологічні можливості сучасної вірусології, зокрема секвенування геномів вірусів, дозволяють зробити висновок про те, що всі шифтові (пандемічні) варіанти вірусів грипу людини виникли саме внаслідок рекомбінаційних процесів.

Так, у XX сторіччі послідовно циркулювали 3 пандемічних варіанти збудника грипу А: H1N1, H2N2, H3N2.

Вірус грипу AH1N1, який спричинив "горезвісну" пандемію "іспанки" у 1918-1920 роках, був занесений до популяції людей від свиней. Оскільки віруси грипу тоді ще не виділяли, матеріалом для генномолекулярного дослідження етіології пандемії були заморожені у вічній мерзлоті фрагменти легень людей, що загинули від пневмонії у період згаданої пандемії. Результати секвенування генів НА, NA і NS показали схожість генів і білків збудника пандемії до свіжого вірусу грипу. Зіставлення генетичних послідовностей цих генів з такими на філогенетичному дереві, де представлені генетичні карти всіх вивчених вірусів грипу, доводить, що найімовірніше збудники з вказаними генами були введені до популяції свиней від птахів. Тобто прослідковується ланцюг послідовних екологічних переміщень, вірусу грипу А/H1N1 від птахів до людини через популяцію посередника – свиней. Саме організм свині забезпечив відповідні умови для рекомбінації генів різних вірусів грипу.

Нова, не менш вдала рекомбінація генів, призвела до появи у 1957 р. пандемічного азійського (сингапурського) збудника грипу А/H2N2, який отримав гени НА, NA і PB1 від пташиного вірусу, решту генів – від попереднього варіанту А/H1N1, що циркулював серед людей до 1957 р.

Наступний пандемічний збудник – вірус гонконгського грипу – також сформувався внаслідок

рекомбінації, отримавши гени НА і PB1 від пташиного донора, а ген NA та ще п'ять – від попереднього азійського штаму.

Новий штам вірусу "свинячого" грипу, описаний у 2009 р., виник також внаслідок генетичних рекомбінацій між вірусами свиней, птахів і людини. Встановлено, що він має гени вірусу грипу, що циркулює в популяції свиней в Америці, гени вірусу грипу свиней Європи та Азії, а також гени вірусів "пташиного грипу" та людини.

Як правило, шифтовий штам вірусу грипу А без перешкод в умовах повної відсутності специфічного імунного захисту розповсюджується серед населення всіх континентів Землі, спричиняють глобальні епідемії – пандемії. Прогнозувати шифт неможливо, він відбувається вибухоподібно. У 1997-2004 рр. від людей у країнах Південно-Східної Азії були ізольовані декілька нових для людини варіантів вірусу грипу з НА вірусів птахів H5N1 та H9N2. Захворювання супроводжувались розвитком пневмоній з тяжким перебігом, які у 20-30 % хворих на грип H5N1 закінчувались летально. Захворювання поширювалося як зоонозне, на фоні масштабних епізоотій грипу, які спостерігались на багатьох птахофермах цього регіону і супроводжувались масовою загибеллю від хвороби та забоєм птиці. Доведеної передачі такого грипу від людини до людини не було.

У 2003 р. на птахофермах Нідерландів, Бельгії та Данії епізоотичне поширення мав вірус грипу H7N7, який спричинив загибель десятків мільйонів курей. Паралельно були зареєстровані респіраторні захворювання людей, які починались з кон'юнктивіту і закінчувались одужанням. Один ветеринарний працівник загинув від масивної білатеральної пневмонії. Усі хворі мали контакт із птахами.

Узагальнюючи викладене, можна стверджувати, що віруси грипу А птахів з антигенною структурою H5N1, H9N2 і H7N7 характеризуються здатністю інфікувати людей. Маючи абсолютно нові для людини НА, вони можуть бути потенційними кандидатами у пандемічні штами.

Природний шифт вірусів грипу є непередбачуваним! Існує інша думка з приводу шифтової мінливості вірусу грипу А. Деякі вчені вважають, що шифт є наслідком послідовної заміни вірусів А/H1N1, А/H2N2, А/H3N2 по колу.

Вірусам грипу властивий також інший тип мінливості антигенної структури НА та NA-дрейф.

Антигенний дрейф. Дрейфові зміни не є якісними, радикальними, вони скоріше кількісні, тобто в складі певного гемаглютиніну, наприклад, H3,

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

замінюється одна або декілька амінокислот внаслідок точкових мутацій, що, безумовно, призводить до появи штамів з оновленими антигенними властивостями. Але такий оновлений варіант вірусу зберігає антигенну спорідненість з батьківським штамом, від якого він вже відійшов – дрейфував. Причиною антигенного дрейфу є звичайна селекція вірусів зі зміненими властивостями глікопротеїнів, які "вислизують" з-під дії колективного імунітету населення, що переохворіло, та має високий рівень антитіл проти певного штаму вірусу. Звичайно, в умовах тиску імунітету селективних переваг набуває той варіант вірусу, який "своєчасно" поновив свої поверхневі білки.

Послідовний дрейф зберігає вірус грипу як біологічний вид. Дрейфові зміни характерні як для вірусів грипу А, так і для вірусів грипу В, але значно меншою мірою. Внаслідок антигенного дрейфу з'являються варіанти збудника, що мають, як правило, епідемічне поширення: майже щорічне для вірусів грипу А та через 4-5 років для вірусів грипу В.

Насамкінець, з вірусами грипу пов'язане і явище рециркуляції збудника. Так, у 1977 р. епідемічного поширення набув вірус грипу А/Н1N1, який за антигенною структурою поверхневих глікопротеїнів нагадував штами, актуальні в п'ятдесяті роки ХХ сторіччя, а до деяких з них був тотожним. Вчені припускають, що майже незмінений збудник А/Н1N1 зберігався у замороженому стані десятки років до моменту проникнення якимось чином у людську популяцію. Вважають, що він міг зберігатися серед свійських тварин. Екологічні дослідження, проведені у 70-90-х роках ХХ сторіччя, показали, що антитіла до вірусу А/Н1N1 постійно знаходили в сироватках крові цих тварин.

З 1977 р. спостерігається одночасна циркуляція вірусів грипу А/Н1N1, А/Н3N2 і В на одній території, але з переважним домінуванням одного з них.

Відповідно до рекомендацій Міжнародного комітету з таксономії вірусів, в назві штамів збудників грипу людини відображають їх належність до типу А чи В, місце виділення, порядковий номер клінічного зразка, з якого вірус виділено, в журналі вірусолога та рік виділення, після чого в дужках вказують структуру поверхневих антигенів, але тільки для вірусів грипу А. Наводимо назви деяких штамів: А/Сідней/5/97/Н3N2, А/Нова Каледонія/20/99/Н1N1 або В/Гонконг/330/01. Ця інформація є дуже важливою для практичного лікаря з багатьох причин, а саме дозволяє:

- слідкувати за прогнозами наступних епідемій грипу;

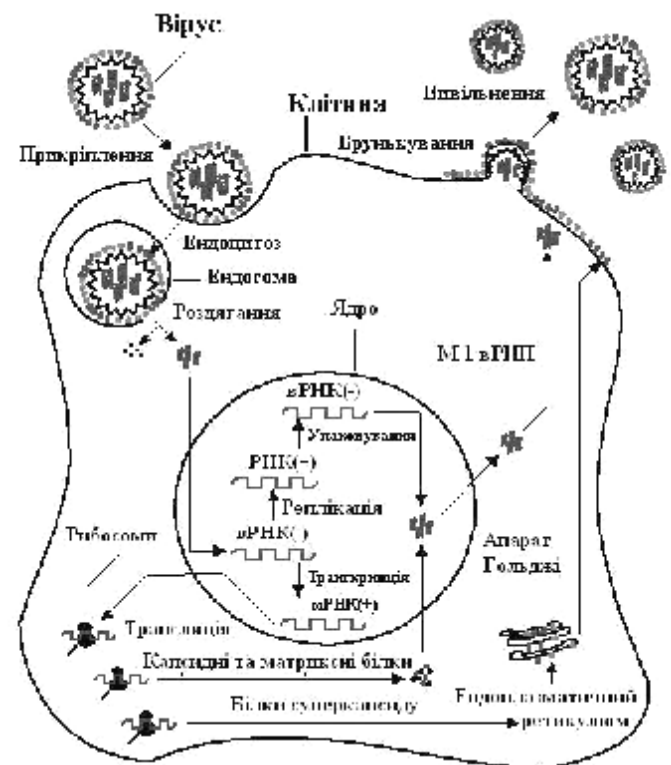
- зіставляти наукові прогнози зі штамним складом вакцин, які пропонують для специфічної профілактики грипу;

- орієнтуватись в оновленні штамів, що входять до складу таких вакцин;

- своєчасно і правильно вибрати антивірусний препарат для хіміотерапії або хіміо-профілактики.

За антигенною мінливістю вірусів грипу спостерігають вчені міжнародних та регіональних центрів грипу, що розташовані в різних країнах світу, особливо в країнах Південно-Східної Азії, де найчастіше "народжуються" нові епідемічні штами.

Репродукція та основи патогенезу. Повний цикл репродукції вірусу грипу продовжується 6-8 годин, а "врожай" вірусу становить 103-104 віріонів. Репродукція вірусу грипу (мал. 3) починається з "пошуку" чутливої клітини, розпізнавання на її поверхні специфічних для вірусу клітинних рецепторів та прикріплення (адсорбції) до них. Цю найважливішу, лімітуючу всі подальші події репродукції, функцію виконує НА. Рецепторні сайти НА, які здійснюють процес прикріплення, є найбільш консервативними ділянками молекули. Більш того, щоб уникнути будь-яких несподіваних впливів, вони заглиблені до дна так званої "рецепторної кишені",



Мал. 3. Схема репродукції вірусів грипу (www.mpi-magdeburg.mpg.de/.../index.en.html?pp=1)

яка виникає в процесі формування просторової структури НА. Оскільки процес прикріплення до чутливої клітини є визначальним, НА здійснює цю функцію, перебуваючи як в неактивованому стані, так і після протеолітичного розщеплення на дві субодиниці HA1 і HA2. В активованого НА рецепторні сайти знаходяться на N-кінці великої субодиниці HA1.

Доведено, що існує видова специфічність рецепторних сайтів вірусів грипу людини і тварин, яка пов'язана з різницею в амінокислотному складі НА: у вірусів грипу людини у положенні 226 субодиниці HA1 присутній затишок лейцину (Leu226), тоді як у вірусів птахів і коней на цьому місці знаходиться затишок глутаміну (Gln226). Визначені інші амінокислотні позиції у молекулі НА, які є додатковими детермінантами видової рецепторзв'язувальної специфічності.

Чутливими для вірусу грипу є циліндричні та бокалоподібні клітини з війками епітелію верхніх дихальних шляхів людини і більшості ссавців та птахів. Для деяких пташиних вірусів грипу чутливими є клітини епітелію кишечника. На поверхні чутливих клітин розташовані рецепторні структури, які представлені глікопротеїнами та гліколіпідами із залишками сілової кислоти. В нормі ці структури клітини є рецепторами для ліпідів низької щільності, з яких клітина синтезує для себе холестерин та інші ліпіди, що входять до складу її цитоскелету. Вірус грипу мімікрує і прикріплюється саме до цих рецепторів.

Процес прикріплення до чутливої клітини опосередковується не тільки видовою рецепторною специфічністю НА вірусу грипу, але залежить і від рецепторної специфічності клітин хазяїна. Наприклад, віруси грипу людини зв'язуються тільки з клітинними рецепторами, у яких кінцева сілова кислота поєднана з галактозою зв'язком 2'-6' (SA26, 6Gal). Віруси грипу птахів та коней взаємодіють з сілоолігосахаридами, що мають на кінці зв'язок 2'-3' (SA26, 3Gal). В олігосахаридних клітин епітелію верхніх дихальних шляхів людини домінує кінцева структура SA26, 6Gal, у клітинах трахеї коней та кишечника птахів – SA26, 3Gal, у свиней присутні олігосахариди обох типів.

Рецепторні сайти вірусу грипу та чутливої до нього клітини просторово збігаються, як ключ і замок. Спочатку відбувається прикріплення рецепторів в одному локусі, і тоді процес адсорбції ще є оборотним, потім в трьох і, далі, у більшій кількості позицій, що призводить до надійного прикріплення вірусу до клітинних рецепторів.

Проникнення вірусу грипу у клітину відбувається за механізмом рецепторного ендоситозу: віріон спочатку потрапляє у покриту клатрином вакуоль, яка в подальшому зливається з клітинною ендосоною, формуючи рецептосому. В рецептосомі завдяки ензимній дії НА віріон звільняється від рецепторів клітини для реалізації наступних механізмів проникнення в клітину. А саме, для ефективного проникнення необхідним є протеолітична активація або нарізання НА на дві субодиниці: HA1 та HA2 у вірусів типу А, В і HEF1 та HEF2 у вірусу грипу С. Ефективність такого протеолізу значною мірою залежить від наявності основних амінокислот в сайті активації НА та рН середовища (рН 5,0-5,5). Саме в рецептосомі складаються найсприятливіші умови для нарізання НА, оскільки середовище в ній закисле за допомогою АТФ-залежних протонних насосів ще при формуванні покритої клатрином вакуолі. В рецептосомі у достатній кількості присутні протеолітичні трипсиноподібні ферменти, які надані клітинною ендосоною. Утворений в результаті нарізання НА менший фрагмент – HA2 або HEF2 виконує функцію білка злиття. Маючи на своєму N-кінці гідрофобну послідовність з 10-15 амінокислот, HA2 занурюється в ліпідні структури мембрани рецептосоми і, після злиття з нею, зтягує поверхневу оболонку з віріону. Так, синхронно з проникненням, здійснюється наступний етап репродукції вірусу грипу – його "роздягання" до нуклеокапсиду, вкритого шаром матричного білка.

Найважливішим моментом для роздягання є вже описана вище попередня протеолітична активація НА, яка складає основну детермінанту інфекційності вірусу грипу. Показано, що однакова послідовність структури як самого сайту розщеплення НА, так і конформації найближчих до сайту ділянок його молекули, призводить до формування загального антигенного епітопу нарізання НА у вірусів грипу різних підтипів, наприклад, H1, H2, H5, H6. Можливо, структура сайтів нарізання, як і рецепторних сайтів, визначає коло природних хазяїв вірусу грипу. Далі "роздягнута" субвіріонна структура транспортується до ядерної мембрани клітини, де відбувається другий етап "роздягання", в процесі якого нуклеокапсид звільняється від М-білка внаслідок злиття його гідрофобних амінокислотних послідовностей з ліпідами ядерної мембрани. Після повного "роздягання" нуклеокапсид вимагається в ядрі клітини, і ранні етапи репродукції вірусу (екліпс-фаза) є завершеними. Починаються процеси біосинте-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зу вірусспецифічних молекул, і першим з них є транскрипція вірусного геному.

Транскрипція геному у вірусів грипу відбувається у ядрі клітини за допомогою унікальної специфічної взаємодії – кооперації вірусних та клітинних транскриптаз. Як усі РНК-місткі віруси з геномом негативної полярності, вірус грипу має власну транскриптазу (білок РВ1 в складі нуклеокапсиду). Але саме у нього вона не здатна ініціювати синтез іРНК та модифікувати 5'-кінець РНК-транскрипту метильованими "кепами". За цих умов вірус не може обійтись без допомоги клітинних транскриптаз, і, насамперед, без синтезованих клітиною "кепів". А серед власних білків реплікативно-транскриптазного комплексу вірусу грипу є така ендонуклеаза (РВ2), яка здатна відокремлювати ці "кеп-структури" від клітинних іРНК.

Транскрипція вірусного геному починається з "крадіжки": вірусспецифічна ендонуклеаза (білок РВ2) здійснює гідроліз донорської (клітинної) іРНК, відокремлюючи від неї "кеп" та ще 10-13 нуклеотидів з гідроксильною групою на 3'-кінці. Цікаво, що ендонуклеаза при цьому вибірково використовує метильовані "кепи" тільки тих клітинних іРНК, які синтезовані після, але не до зараження клітини вірусом грипу. "Вкрадений" олігонуклеотид з гідроксильною, а не фосфатною, як звичайні продукти гідролізу, групою на 3'-кінці виконує функцію затравки для подальшої елонгації транскрипції вже віріонною транскриптазою. Але специфічна ендонуклеаза тільки тоді залишає ланцюг РНК-транскрипту, коли транскриптазний комплекс надійно подовжується не менше, ніж на 10 нуклеотидів. Після термінації синтезу вірусспецифічного РНК-транскрипту віріонна транскриптаза модифікує його 3'-кінець, приєднуючи до нього поліаденілову послідовність.

Зрозуміло, що такий складний процес транскрипції іРНК вірусу може відбуватися тільки в ядрі клітини, де присутні необхідні вірусу клітинні транскриптази та інші ядерні ферментативні активності: метилтрансферазна, модифікуюча внутрішні аденінові залишки і така, що здійснює сплайсинг окремих фрагментів іРНК. Саме сплайсинг забезпечує формування альтернативних іРНК, транскрибованих з одного певного гена. Наприклад, іРНК для М2-білка вірусу грипу А є продуктом сплайсингу іРНК для М1-білка, те саме стосується іРНК для білка NS2.

Деякі іРНК вірусу грипу є біцистронними, коли одна іРНК несе інформацію про два білки. Так, з шостого фрагмента геному у вірусів грипу В транс-

крибується одна іРНК для нейрамінідазних білків NA та NB, яка потім транслюється у два білки із зсувом рамки зчитування. Біцистронність іРНК може реалізовуватись і за іншим механізмом: сьомий фрагмент РНК вірусу грипу В кодує два білки М1 і М2, але транскрибується з утворенням однієї іРНК, в якій присутні додаткові стоп-старт-кодони, тобто рамка зчитування для М2 розташована безпосередню за рамкою зчитування для М1.

Сплайсинг, зсув рамки зчитування іРНК пояснюють таке явище, коли 8 генів кодують 10 білків вірусів грипу А і В.

Трансляція вірусних білків відбувається в цитоплазмі клітини. Спочатку синтезуються ранні білки – це NP-, NS- та Р-протеїни, за ними – матриксний білок та, в останню чергу, поверхневі глікопротеїни. Трансляція ранніх та пізніх білків регулюється на рівні транскрипції їх іРНК. В перші години репродукції білки NP, NS1 та М1 виявляють в ядрі клітини, тобто мігрують до нього (зокрема, скупчення білка NS1 формують внутрішньоядерні вклучення) для виконання певних функцій, потім знов повертаються у цитоплазму клітини.

Синтез вірусспецифічних білків супроводжується їх післятрансляційною модифікацією або процесингом. Так, трансляція глікопротеїнів завжди починається з синтезу сигнального пептиду, який своїм гідрофобним кінцем занурюється до ліпідів мембран ендоплазматичного ретикулу. Завдяки цьому рибосоми, які синтезують поверхневі білки, стають зв'язаними з ендоплазматичним ретикуломом, то робить його в зараженій клітині "шершавим". По сітці канатів ендоплазматичного ретикулу синтезовані протеїни потрапляють до апарату Гольджі, протягуючись через його структури, набувають певних вуглеводних аранжувань, специфічної просторової структури, кінцевого складання ізолюваних молекул у тримери НА і тетрамери НА. Останні належать на плазматичну мембрану клітини, модифікуючи її вірусними глікопротеїновими шипами, до яких згодом приєднується серцевина віріонів. Протеолітична активація НА здійснюється після виходу віріону клітинними протеазами. Післятрансляційний процесинг нейрамінідази визначається лише її глікозилуванням; сайту протеолітичної активації фермент немає.

Реплікація РНК, тобто синтез дочірніх геномів, відбувається в ядрі інфікованої клітини. Спочатку синтезується комплементарний геном у РНК+-транскрипт, який є антигеномом або матрицею для подальшого синтезу нових геномів для вірусних "нащадків". Антигеноми, як і геноми вірусу грипу,

ніколи не виявляються у вільному стані, вони завжди асоційовані з чотирма внутрішніми вірусспецифічними білками (NP, PA, PB1, PB2). Останні здійснюють процес реплікації геному та його транскрипцію. Механізм, який регулює альтернативне використання одного набору білків реплікативно-транскриптного комплексу, детально не з'ясований. Можливо, на початку інфекції, коли транскрипція тільки починається, цих білків ще мало, і вони не накопичуються у вільній формі, бо каталізують транскрипцію. І до того часу, поки концентрація новосинтезованих білків не досягне певного критичного рівня, апарат забезпечення синтезу РНК продовжує працювати на транскрипцію. При досягненні критичної концентрації один або декілька вільних нуклеокапсидних білків з'єднуються з матрицею і починається процес реплікації. Репліковані дочірні молекули РНК асоціюються з внутрішніми білками, утворюючи нуклеокапсиди. Виснаження пулу вільних нуклеокапсидних білків призводить до переключення ферментів реплікативно-транскриптного комплексу знов на транскрипцію. Надалі дочірні нуклеокапсиди мігрують до цитоплазми клітини, а саме – до місць розташування М-білка.

Матриксний протеїн виконує важливу роль медіатора або посередника при збиранні (асемблюванні) вірусних часток. Збирання супроводжується інкорпорацією М-білка до тієї частини клітинної мембрани, яка вже модифікована вірусними поверхневими глікопротеїнами. З іншого боку, нуклеокапсиди вірусу, зібрані в ядрі, впізнають М-білок і, як вже підкреслювалось, прямують від ядерної оболонки через цитоплазму клітини до цієї ж ділянки плазматичної мембрани. Індивідуальні сегменти нуклеокапсиду вкладаються у віріон не безладно, а тандемно і цілком впорядковано. Можливо, існує механізм, який регулює набір сегментів до кожного віріону, але вірогідні також помилки. Таким чином, завдяки посередництву М-білка біля плазматичної мембрани збираються всі вірусспецифічні компоненти і починається їх вихід з клітини за механізмом брунькування.

Вихід вірусу з клітини здійснюється шляхом брунькування через мембрану клітини, супроводжується набуттям двошарової ліпідної оболонки з глікопротеїнами та формуванням зрілих вірусних часток. На етапі виходу дочірніх вірусних часток найважливішу роль відіграє NA, попереджуючи агрегацію між собою окремих віріонів (рецепторні центри NA одного віріону можуть приєднуватись до залишків сілової кислоти в складі поверхне-

вих білків другого – утворені кластери нежиттєздатні). Не виключено, що активність NA проявляється вже в процесі міграції глікопротеїнів через ендоплазматичний ретикулум, тому новоутворені глікопротеїни вірусної оболонки, що виносяться на клітинну мембрану, мають спочатку вуглеводи без залишків сілової кислоти. Захист віріонів від агрегації при їх виході з клітини є вже достатньою основою для існування такого ферменту, як NA, у вірусів грипу. Усе наведене вище дозволяє схематично відтворити процес репродукції вірусу грипу. Деякі етапи репродукції вивчені детально, а деякі певною мірою умовні.

Патогенез. Вхідні ворота збудника грипоної інфекції – верхні дихальні шляхи (ВДШ), механізм передачі його від людини до людини – повітряно-крапельний. З крапельками слизу під час кашлю або чхання хворої на грип людини збудник у величезній кількості викидається у повітря на відстань до 3-3,5 м. Чутливими до вірусу грипу є клітини циліндричного епітелію з війками слизової оболонки ВДШ. Але для їх інфікування вірус грипу має спочатку потрапити до ВДШ людини, перебороти неспецифічні фактори захисту, що містяться у слизі дихальних шляхів, і до яких, передусім, належать термостабільні та термолабільні α -, β -, і γ -інгібітори НА вірусу, секреторні противірусні імуноглобуліни класу А (IgA), ендогенний інтерферон (ІФН) тощо.

Поетапно в чутливих клітинах відбувається репродукція вірусу та формування первинного вогнища інфекції. Слід ще раз підкреслити, що для ефективного інфікування клітин і розвитку первинного вогнища інфекції велику роль відіграє протеолітичне нарізання НА вірусу трипсиноподібними ферментами хазяїна. Без такої протеолітичної активації неможливе "роздягання" вірусу та здійснення подальших етапів його репродукції. З іншого боку, в інфікованому організмі має місце індукована збудником активація протеолітичних ферментів хазяїна (внаслідок запального процесу), в тому числі ферментів фібринолізу. Складається замкнене коло: ферменти хазяїна підвищують інфекційну активність вірусу, а вірус активує протеолітичні ферменти хазяїна.

Повний цикл репродукції вірусу грипу триває 6-8 годин, при цьому з клітини виходить від 1000 до 10 000 дочірніх вірусних часток, які інфікують нові клітини ВДШ, та інфекційний процес продовжується. Вірус накопичується в організмі в геометричній прогресії, тобто за добу кількість вірусних часток може досягти 10^{27} .

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Найчастіше віруси грипу в клітині формують продуктивну гостру цитолітичну інфекцію, внаслідок якої клітина гине. Продукти клітинного розпаду, уламки клітин та накопичені вірусні білки швидко спричиняють інтоксикацію організму, що проявляється розвитком сильного головного, кісткового та м'язового болю, загальною слабкістю.

Початок клінічних проявів інфекції з симптомів інтоксикації є безумовною особливістю грипу, яка відрізняє його від інших гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Токсичні білки вірусу підвищують проникність стінок кровоносних судин, в тому числі капілярів, та їх ламкість, що разом зі зсувом системи згортання крові в бік фібринолізу призводить до розвитку геморагічного синдрому та порушення мікроциркуляції крові. Тяжким наслідком таких процесів може бути розвиток токсичного геморагічного набряку легенів з високою ймовірністю летальних наслідків.

У виникненні циркуляторних порушень при грипі важливу роль відіграє також нейротоксична дія вірусу та його нейротропність. Порушення в діенцефальній ділянці мозку проявляються фазовими розладами вегетативної нервової системи – симпатичної та парасимпатичної: гіпертензія змінюється на гіпотензію, тахікардія – на брадикардію, підвищується секреція слизу в дихальних шляхах, збільшується потовиділення.

Внаслідок інтоксикаційних порушень мікроциркуляції центральної нервової системи (ЦНС) виникає гіперсекреція спинномозкової рідини, порушується ліквородинаміка, підвищується внутрішньочерепний тиск і може статися набряк мозку. Але найчастіше уражаються м'які мозкові оболонки та судинні сплетення, де можна виявити антигени вірусу грипу. Розлади в нервових клітинах посилюються індукованим вірусом перекисним окисненням ліпідів, на які особливо багаті клітини ЦНС. В окремих випадках не виключена персистенція збудника в клітинах ЦНС з подальшим розвитком паркінсонізму.

Репродукція вірусу в клітинах слизової оболонки ВДШ призводить до формування місцевого запального процесу, який разом з некрозом і десквамацією інфікованих клітин епітелію супроводжується появою катаральних ознак грипу через 1-2 дні після появи симптомів інтоксикації. Запалення призводить до міграції лейкоцитів, утворення ними вільних радикалів і активації протеолітичних ферментів. Розвиток первинного вогнища інфекції супроводжується потрапленням вірусу в кров, внаслідок чого розвивається віру-

семія. Дуже швидко її виникнення може в деяких випадках спричиняти інфекційно-токсичний шок з розвитком серцево-судинної недостатності та смерті хворого. Вірусемія призводить до формування вторинних вогнищ грипозної інфекції в організмі, в тому числі в органах ретикуло-ендотеліальної системи. Набряк, вогнищеві крововиливи виникають також в печінці, але, як правило, це не супроводжується розвитком жовтяниці та збільшенням печінки. Між тим, після перенесеного грипу, частіше у дітей, може розвиватися синдром Рея – гостра енцефалопатія та ліпідна дистрофія печінки. Схематично патогенез грипу наведено на мал. 4.

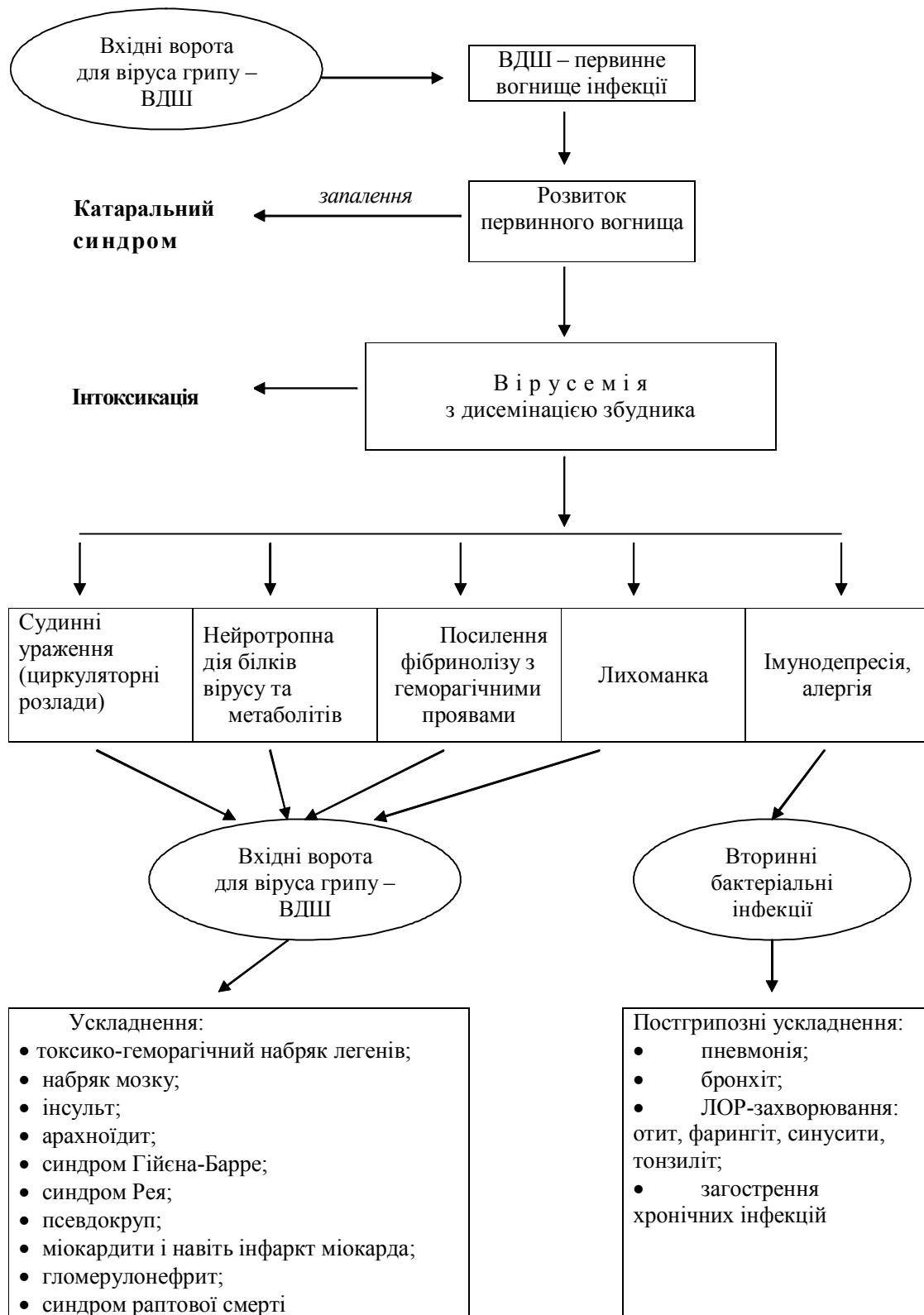
Вірус видаляється з організму нирками. Грипозні імунні комплекси, фрагменти заражених клітин сенсibiliзують ниркові тканини, що може з часом спричинити виникнення гломерулонефриту. При цьому пусковим моментом може бути навіть переохолодження. Інфекційно-алергічні процеси можуть виникати при грипі в ендокарді.

У патогенезі грипу відзначається транзиторний імунodefіцит: порушується функція натуральних кілерів; внаслідок дії деяких білків вірусу (НА, NS1, МІ), які мають амінокислотні послідовності, схожі на такі у вазоактивних інтестинальних пептидів – антагоністів Т4-лімфоцитів, суттєво пригнічується функція Т-лімфоцитів/хелперів; різко знижується нейтрофільний фагоцитоз. Імунodefіцитний стан продовжується близько місяця. Імунodeпресія спричиняє можливий розвиток бактеріальних ускладнень, активацію вогнищ хронічних інфекцій.

Загальна резистентність організму до будь-яких чужинних білків, в т.ч. вірусу грипу, формується з неспецифічних та специфічних факторів. Специфічний протигрипозний імунітет реалізується за допомогою лімфоцитів і поділяється на гуморальний та клітинний.

Гуморальний імунітет реалізується активованими В-лімфоцитами та імунo-глобулінами, що ними продукуються. Особливості специфічного імунітету полягають у тому, що як Т-, так і В-лімфоцити мають спеціальні рецептори для розпізнання антигену та здатні відрізнити свої антигени від чужих. Після цього включаються механізми продукції антитіл, що мають властивість зв'язувати саме ті антигени, що викликали їх утворення.

Специфічні антитіла – це імунoглобуліни, які являють собою білки плазми крові. Розрізняють п'ять класів імунoглобулінів людини: IgA, IgM, IgG, IgE та IgD. В імунному захисті від грипу найбільшу роль відіграють перші три класи.



Мал. 4. Патогенез грипу.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

IgA існує в двох формах – сироватковий та секреторний, останній "працює" на слизових оболонках дихальних шляхів, що дуже важливо для повноцінного місцевого захисту від грипу біля вхідних воріт інфекції. У зв'язку з цим не менш важливим є питання про інфікуючу дозу вірусу грипу. Скільки вірусних часток може викликати інфекційний процес? Одна? Десять? Сто? Мільйон? Питання інфікуючої дози при грипі на сьогодні залишається невирішеним. Проте цілком ймовірно, що коли в організм людини потрапляє декілька десятків вірусів, інфекційний процес може й не розвинути – спрацюють захисні фактори біля вхідних воріт інфекції.

IgM локалізує віруси у вхідних воротах інфекції та стимулює фагоцитоз, забезпечуючи місцеву резистентність до інфекції. Першим з усіх імуноглобулінів при первинному вторгненні антигену утворюється IgM. Специфічність його невисока. Присутність його в організмі свідчить про те, що людина вперше стикається з антигеном. Основною його функцією є залучення фагоцитуючих клітин у місця локалізації антигену та активація фагоцитозу. Однак тривалість життя IgM невисока.

Найбільш повноцінний захист від грипу забезпечується високим рівнем специфічних протигрипозних IgG. Цей клас імуноглобулінів становить близько 70% всіх сироваткових імуноглобулінів. IgG є основним антитілом вторинної імунної відповіді. Основною біологічною функцією IgG є захист організму від збудників інфекційних хвороб та продуктів їх життєдіяльності.

Після згасання імунної відповіді в організмі залишається специфічна імунологічна пам'ять. Наявність цієї пам'яті дозволяє імунній системі набагато швидше реагувати на вторгнення в організм "знайомого" антигену. Матеріальною основою імунологічної пам'яті є Т- і В-лімфоцити пам'яті, що вже стикалися з певним антигеном, тобто вже, так би мовити, "обізнані", що й як. При повторному інфікуванні механізм імунного захисту спрацює набагато швидше, отже, специфічні антитіла проти вірусу утворюються швидше і в більш високих титрах, ніж при первинній імунній відповіді.

Клітинний імунітет тісно пов'язаний з усуненням інфекції, викликаної вірусом грипу. Оскільки більшість вірусних антигенів експресуються на клітинних мембранах ще до завершення повного циклу репродукції вірусу, то лізис, викликаний імунними клітинами, може виникати досить рано і тим самим переривати життєвий цикл вірусу як в окремих клітинах, так і зменшувати поширення вірусу в уражених органах в цілому. Т-лімфоцити

найчастіше беруть участь у клітинно-опосередкованому імунітеті. Це два типи клітин – регуляторні Т-хелпери і цитотоксичні Т-лімфоцити, що лізують інфіковані вірусом клітини.

Враховуючи факт існування та широкого практичного використання протигрипозних вакцин, імунітет проти грипу можна поділити на постінфекційний та поствакцинальний. Постінфекційний протигрипозний імунітет складається як з місцевого – у дихальних шляхах (вхідні ворота інфекцій), так і з гуморального – у сироватці крові. Однак захворювання на грип призводить до тимчасового (іноді до трьох місяців) виникнення в організмі вторинного імунодефіциту, який характеризується стійким зниженням кількісних та функціональних показників імунітету. Саме вторинний імунодефіцит після перенесеного захворювання на грип є причиною розвитку або загострення хронічних інфекційних та запальних процесів в організмі.

Характеристика поствакцинального протигрипозного імунітету залежить, перш за все, від характеристики вакцини. Найширшого застосування в світі набули інактивовані протигрипозні вакцини (ІГВ). Ці вакцини формують в організмі високий рівень гуморальних антитіл класу IgG до НА всіх штамів, які входять до їх складу. ІГВ приводять до утворення захисних рівнів антитіл у 95-97 % щеплених осіб. Захисним титром антитіл при грипі вважається такий, що вищий або дорівнює 1:40 в реакції гальмування гемаглютинації (РГТА). Захисні рівні антитіл до вірусів грипу після щеплення ІГВ утримуються приблизно впродовж 0,5-1 року, поступово знижуючись. Знання цього факту важливо для розуміння того, коли саме оптимально проводити щеплення проти грипу. В Україні найкращими місяцями для проведення щеплень проти грипу є жовтень та листопад. Імунітет формується, як правило, через 3 тижні після щеплення. Коли організм зустрічається з вірусом вже не вперше, то достовірно наростання титрів антитіл іноді реєструється вже через 4 дні після вакцинації, проте високий їх захисний рівень все ж таки формується через 14 днів. Отже, на весь період ризику виникнення епідемії грипу щеплена людина стає захищеною.

Застосування ІГВ зазвичай не спричиняє вироблення IgA у ВДШ. Живі вакцини, які на сьогодні використовуються досить обмежено, імітують інфекційний процес без клінічних проявів і приводять до формування як гуморального, так і місцевого імунітету біля вхідних воріт інфекції, обумовленого, перш за все, IgA та сенсibilізованими вірусом ЦТЛ.

Слід окремо зупинитися на вікових аспектах імунної відповіді на вакцинацію чи перенесене захворювання на грип. В осіб, молодших за 60 років, рівні антитіл після щеплень проти грипу, як правило, вищі, ніж в осіб, старших за 60 років. За результатами численних спостережень припускають, що імунна відповідь після вакцинації проти грипу може знижуватися з віком. Вважають, що імунодефіцит, пов'язаний зі старінням, залежить від поступової інволюції тимуса, що призводить до недостатнього вироблення Т-клітин, тоді як В-клітини залишаються без змін. В осіб похилого віку змінюється не тільки кількість, але й якість клітин Тх. З віком виявлено зміни у підкласах антитіл, що виробляються у відповідь на вакцинацію. Порівняно з особами молодого віку, в людей похилого віку активовані лімфоцити виділяють менше інтерлейкіну-2. Зміни у профілі цитокінів можуть бути відповідальними за вікові зміни у відносних кількостях специфічних антитіл підкласів IgG.

Цікавим є питання про так званий перехресний імунітет при грипі. Детальне вивчення цього питання показало, що перехресні антитіла до різних штамів у межах одного підтипу утворюються лише в 10 % випадків. Отже, захисної дії вони мати не можуть, бо кількість їх недостатня. Цей факт вимагає щорічної імунізації проти грипу в умовах зміни штамового складу вакцин.

Не всі люди однаково реагують на введення протигрипозних (а також інших) вакцин. У всій популяції щеплених існує 3-7 % осіб, які майже не реагують на імунізацію утворенням специфічних антитіл. Це так звані "рефрактерні" особи. На це слід зважати, вивчаючи імунологічну, а також епідеміологічну ефективність протигрипозних вакцин.

Не можна обминути увагою досить нову науку – археологічну серодіагностику. Йдеться про ретроспективне визначення етіології, а саме типу збудника епідемій, що викликав захворювання на грип в людей у XIX сторіччі. У США в банку крові зберігаються зразки крові людей, які жили більше сторіччя тому. Визначення антитіл до сучасних вірусів грипу у сироватках крові, взятих у людей понад 100 років тому, показало, що ще тоді були епідемії, викликані вірусом A/H3N2. Отже, цей вірус не з'явився у 1968 році, як вважали, а існував у людській популяції раніше. Можливо, цей факт потребує перегляду існуючих теорій про циклічний характер мінливості вірусу грипу. Можливо також, що події останніх років XX сторіччя та пандемія 2009 року, суттєво вплинуть на сформовану ще в 70-ті роки минулого століття концепцію реа-

сортантного походження пандемічних штамів, принаймні суттєво її доповнить та розширить.

Література

1. Грип та його профілактика: Навчальний посібник / За ред. Дзюблик І.В., Широбокова В.П. – К., 2005. – 194 с.
2. Вирусология: В 3-х т. Т.2: Пер. с англ. / Под ред. Б. Филдса, Д. Найпа, при участии Р. Ченока, Б. Ройзмана, Дж. Мелника. Р. Шоупа. – М: Мир, 1989. – С. 446-486.
3. Каверин Н.В., Смирнов Ю.А. Межвидовая трансмиссия вирусов гриппа А и проблема пандемий // Вопросы вирусологии. – 2003. – № 1. – С. 4-10.
4. Медицинская вирусология: Руководство / Под ред. Д.К. Львова. – М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2008. – С. 382-393.
5. Мироненко А., Скуратовська О. Тенденції епідемічного процесу грипу та підходи до його контролю // Ліки України. – 2005. – № 10. – С. 85-87.
6. Connor R.I., Kawaoka Y., Werster R.G. Receptor specificity in human, avian equine H2 and H3 influenza virus isolates // Virology. – 1994. – Vol. 205. – P. 17-23.
7. Julie S. History of Flu Epidemics // <http://www.bellaonline.com/articles/art15764.asp>
8. Jun Shen, Jianpeng Ma, Qinghua Wang. Evolutionary Trends of A(H1N1) Influenza Virus Hemagglutinin Since 1918 // <http://www.plosone.org/article/info:doi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0007789>;jsessionid=B6083E0206E63A3BF0895670A678-D539
9. Outbreaks of Avian Influenza A (H5N1) in Asia and Interim Recommendations for Evaluation and Reporting of Suspected Cases --- United States, 2004 // CDC. Morbidity and mortality world report . – 2004. – Vol. 53, № 5. – P. 97-100
10. Southeast Asia Avian Flu Outbreak 2003-2004// Available at: http://www.ringsurf.com/online/2215-southeast_asia_avian_flu_outbreak_2003_2004.html
11. The Influenza (Flu) Viruses // <http://www.cdc.gov/FLU/about/viruses/index.htm>
12. Tranpuz A., Prabhu R.M., Smith T.F. et al. Avian influenza: a new pandemic treat? // Mayo Clin. Proc. – 2004. – Vol. 79. – P. 523-530. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5305a1.htm>
13. 2009 H1N1 Flu // <http://www.cdc.gov/h1n1flu/>

HUMAN INFLUENZA VIRUSES AND FLU: A MODERN VIEW ON AN ETIOPATHOGENESIS

I.V. Dzyublyk, V.P. Shyrobokov, S.I. Klymnyuk

SUMMARY. Morphology and ultrastructure of human influenza viruses are presented in this article. Features of their reproduction and the genetic interactions, which cause appearance of new viral strains, basic mechanisms of viral pathogenesis causing flu development have been described. The short history of influenza pandemics and epidemics is demonstrated. Key words: influenza, influenza viruses, hemagglutinin, neuraminidase, reproduction, a influenza pathogenesis.

А.М. Бондаренко

ГРИП А/Н1N1 – РЕАЛІЇ ТА ОСОБЛИВОСТІ

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

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

Ключові слова: грип, ускладнення грипу, терапія.

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

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

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

У цьому зв'язку варто особливо вказати, що на сьогодні ще немає переконливих даних про істотні патогенетичні і клінічні особливості грипу A/H1N1. Так, рівень тяжких форм цього грипу і летальності сьогодні не має істотних відмінностей від попередніх епідемій грипу за останні десятиліття. Зазначені, як особливість сучасної епідемії грипу A/H1N1 високий рівень тяжких форм у вагітних і тяжких "грипозних" пневмоній, в Україні поки не знаходять вірогідного підтвердження. Також у вагітних і неімунних осіб перебіг грипу завжди в цілому був тяжчим порівняно із загальнопопуляційним [3, 7, 9]. Це досить легко пояснити, якщо врахувати той факт, що вагітність за своєю суттю є імунodefіцитом, що забезпечує необхідну імунологічну толерантність матері стосовно плода. Крім цього, вагітність, незважаючи на її фізіологічність і генетичну резервну забезпеченість, є, по суті, станом хоча й зворотного, але тривалого стресу, що істотно знижує компенсаторні й захисні резерви макроорганізму. Необхідно відзначити й те, що більшість вагітних сьогодні – це особи віком до 30 років, а ця група населення в Україні не мала контакту з вірусом грипу A/H1N1 (остання його епідемія 1976-1979 р.) і, отже, не має до нього імунітету. Викладене вище закономірно свідчить про те, що сьогодні вагітні – найбільш вразлива група стосовно вірусу грипу A/H1N1 з урахуванням високої чутливості та низької імунорезистентності до цього вірусу.

Враховуючи відсутність специфічного імунітету до вірусу грипу A/H1N1 у групі осіб до 30-32 років, закономірно можна очікувати клінічні особливості перебігу цього грипу, як у групі неімунних осіб. Таким чином, з врахуванням викладеного вище, істотних особливостей в епідеміології, патогенезі й клініці сучасної пандемії грипу A/H1N1 очікувати не слід.

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

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

та патогенезі, а отже, вимагають різних засобів і методів терапії, як етіотропної, так і патогенетичної. Відомо, що при грипі можуть мати місце: вірусні, бактерійні і найчастіше – змішані (вірусно-бактерійні) пневмонії. Самі бактерійні пневмонії, незалежно від строків виникнення, не становлять особливих труднощів у плані діагностики, хоча їх терапія досить складна, з огляду на поліантибіотикорезистентність збудників (передусім стафілококів), а також те, що вони перебігають на тлі імунodefіциту, що є одним з патогенетичних ланок саме грипу [3, 8]. Застосування сучасних методів бактерійного експрес-аналізу, а також ПЛР-тестів дозволяє протягом декількох годин (до 24 год) виявити збудника або збудників пневмонії (у тому числі й анаеробних, що досить важливо) і визначити їх чутливість до антибіотиків, що уможливорює початок ранньої обґрунтованої та ефективної етіотропної терапії. Однак для більшості клінік в країні такі методи дослідження ще недоступні, а рутинні методи бактеріологічного аналізу, як правило, дають результати через 2-3 дні, що істотно знижує можливості проведення адекватної антибактерійної терапії. Але якщо для бактерійних ускладнень грипу ми все ж таки маємо досить широкий вибір етіотропних засобів, то відносно вірусних пневмоній, зумовлених вірусом грипу A/H1N1, сьогодні ми реально можемо оперувати тільки двома препаратами – озельтамівіром і занамівіром, причому тільки озельтамівір можна використовувати як системний засіб [7, 12]. Необхідно також особливо вказати, що у випадку розвитку так званої вірусної пневмонії при грипі ефективність зазначених антивірусних препаратів істотно обмежена – вони ефективні тільки в перші 2 дні розвитку грипу A/H1N1 і їх ефективність прогресивно знижується вже з перших годин розвитку недуги [7, 9, 11, 12]. Така ситуація абсолютно закономірна, тому що період від проникнення вірусу грипу в чутливу клітину до виходу з неї накопиченого пулу віріонів становить всього 4 год з наступною інвазією накопиченого вірусу в ще неінфіковані клітини [3, 4]. Отже, у неімунних осіб за декілька пасажів продукція вірусів іде по експотенціальному закону і вже за першу добу хвороби здатна зумовлювати вкрай високий рівень віремії, а отже, і токсинемії, що, по суті, і є головною патогенетичною ланкою грипу [3, 8]. Поряд із цим, істотну роль у патогенезі грипу відіграють і токсико-алергічні та автоімунні реакції [3, 8]. Все це є основою для розвитку інтенсивного та масивного запального процесу в макроорганізмі. Передусім це стосується

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

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

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

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

Не розглядаючи бактерійні ускладнення грипу, з урахуванням наведених вище даних, тепер необхідно сказати, що сьогодні потрібно внести зміни в номенклатуру назв ускладнень при грипі, які будуть відбивати дійсну суть цих процесів. Так, "грипозні" пневмонії і грипозні менінгоенцефаліти класифікувати, відповідно, як геморагічний набряк легень і мозку. Ретроспективний аналіз показує, що сумнозвісна "іспанка" – пандемія грипу А/HSw1N1 (1918-1919 рр.), яка забрала більше 20 млн людських життів, у випадку тяжкого перебігу і у разі летальності за своєю суттю була токсичним геморагічним набряком легень [3, 4]. Сьогодні на арену повернувся вірус грипу А/H1N1, але вже з модифікованим антигенним набором нуклеокапсиду. Можливо, відсутність сьогодні масштабної летальності при сучасній пандемії грипу в 2009 р. пов'язана з тим, що на планеті зникла популяція людей, генетично високочутливих до вірусу А/H1N1. Ці люди померли під час епідемії "іспанки" і не дали потомства. Іншою причиною відсутності сьогодні вкрай високої вірулентності вірусу грипу А/H1N1 може бути його генетична еволюційна модифікація, що виражається в "невигідності" для вірусу знищення середовища розмноження, яким є людина.

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

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

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

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

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

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

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

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

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

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

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

ногами, відволікаючи гарячі ножні ванни, накладання венозних джгутів на кінцівки.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Література

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

GRIPPE A/H1N1 – REALITIES AND “PECULIARITIES”

A.M. Bondarenko

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

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

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 птишиного 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 (НА). Відповідно до цієї класифікації віруси грипу підрозділяють на вказані 3 типи. Розрізняють 16 підтипів НА й 9 підтипів НА.

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		
HA1			NA1		
HA2			NA2		
HA3			NA3-NA9*		
HA4-HA15*					

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: * HA7 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 НА1, НА2 і НА3. При цьому віруси містять тільки два типи нейрамінідази – НА1 і НА2. 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 НА й NA. Для вірусу грипу А характерні два типи мінливості:

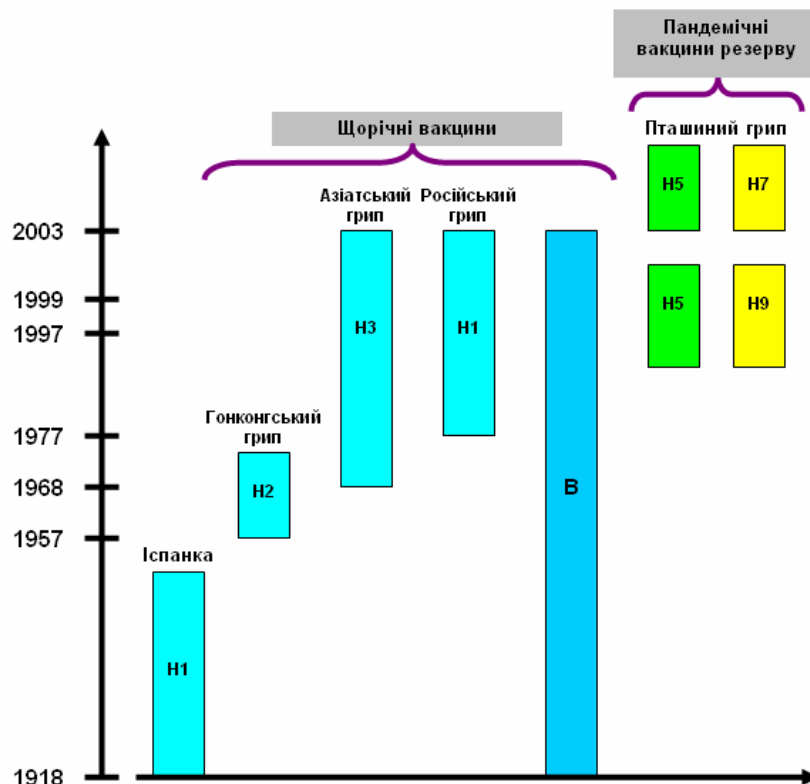
- крапчасті мутації у вірусному геномі з відповідною зміною в НА й NA (антигенний дрейф);
- повна заміна одного або обох поверхневих глікопротеїнів (НА й NA) вірусу шляхом реасортації/рекомбінації (антигенний шифт), у результаті чого з'являється принципово новий варіант вірусу, здатний викликати грипозні 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 Н1N1;
- в 1957 р. – Н2N2 штамом A/Singapore/1/57;
- в 1968 р. – Н3N2 штамом A/Hong Kong/1/68;
- в 1977 р. – Н1N1 штамом A/USSR/1/77 (багато вчених не розглядали це як пандемію, але з появою цього штаму склалася ситуація з одночасною ко-циркуляцією 2 штамів вірусу грипу А – Н3N2 і Н1N1).

В 1986 р. у Китаї вірус А/Тайвань/1/86 спричинив велику епідемію грипу А/Н1N1/, 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/Н1N1 в ці роки виникли множинні мутації. В 1996 р. з'явилися два антигенні варіанти вірусу грипу А/Н1N1: 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/Н1N1 став збудником епідемії грипу в Росії. Сучасні віруси грипу А/Н1N1 мають низьку імуногенну активність, свіжі ізоляти вірусу взаємодіють тільки з еритроцитами ссавців (людини 0 групи крові й гвінейських свинки).



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

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

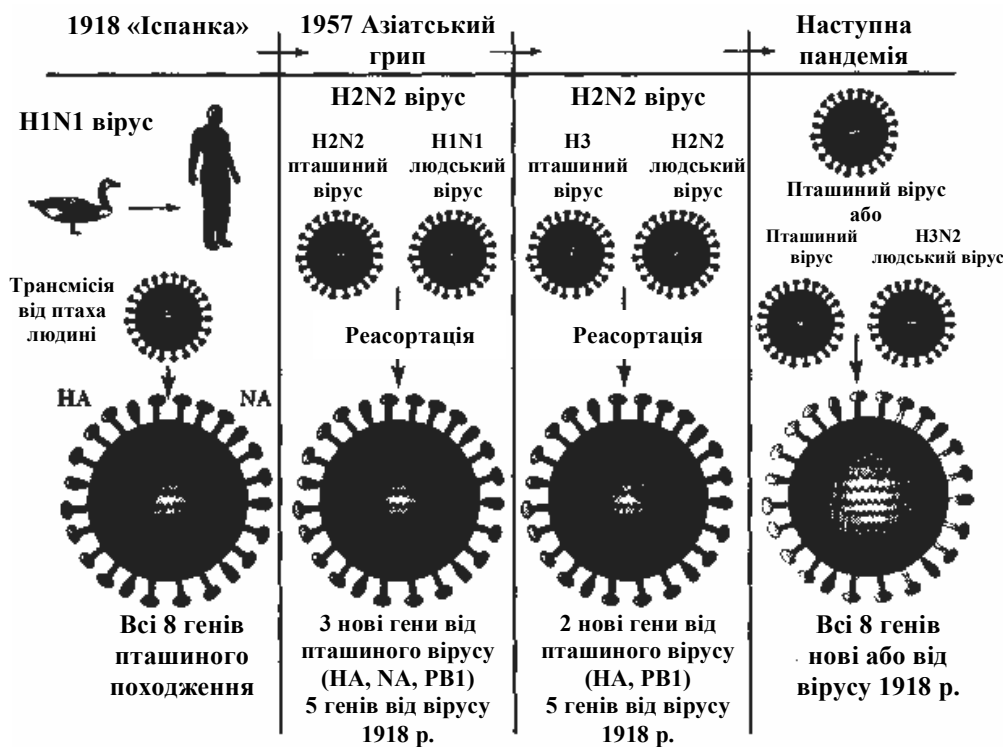
У цей час відзначається широка циркуляція різних штамів H1N1, H3N2, B.

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 загинувших – 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 сьогодиншнього вірусу H3N2 походять від вірусу, що викликав пандемію 1918 р. (R.B. Belshé, 2005).

Гонконгський грип не відрізнявся настільки високою смертністю, як у попередній пандемії, тому що антигенні зміни відбулися тільки в НА (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. Glesén, 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.

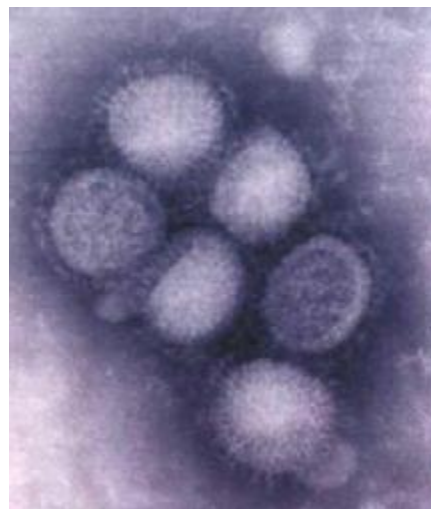
Важливо відзначити, що віруси грипу птахів «беруть участь» у появі нових «людських» вірусів грипу, які характеризуються високою патогенністю й здатністю спричинити пандемії (Е.Г. Деева, 2008). Ці віруси (H1N1, H2N2 і H3N2) мали різний набір внутрішніх генів, походження яких вказує на їхній філогенетичний 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 НА, 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): НА, NA, М, 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 НА цього вірусу. Через фекалії

ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРІВ

птахів, які у воді можуть зберігатися більше 400 діб (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. Webster, 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-протиепідемічного 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 °C (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 діб 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 вагомі 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 сьогоdnішніх високотехнологічних 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 разючою 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, легеневій 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 (центральної й вегетативної) 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 вірусами 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 транзитної 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 сенсibiliзація 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):

- гемаглютинін (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-Каррав, пригнічує експресію генів клітин хазяїна, індукує апоптоз);
- білок РВ1-Р2 (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-Р2, 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-Р2 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-Р2) 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 секретиються 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 піку 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 НК-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/H1N1/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).

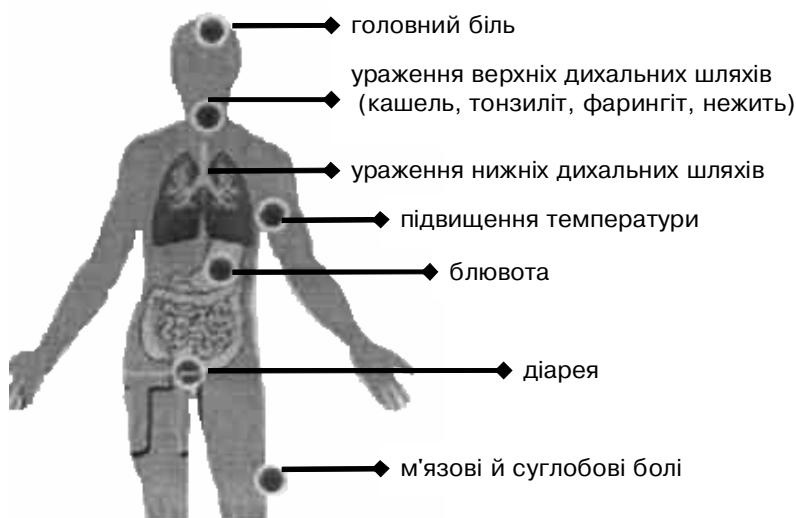
Як показала практика, при своєчасному лікуванні в необтяжених випадках хворі видужують протягом 7-9 днів.

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 блокуванням 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, тахіпное, 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 (K.G. 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'їчастого 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 (K. 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 % (K.G. 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 uszkodження 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 легень може вислуховуватись жорстке везикулярне дихання і поодинокі сухі хрипи. На рентгенограмах легень 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 PaO_2 .

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 легень 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 легень різного ступеня).

На рентгенограмах легень виявляється виражений інтерстиціальний набряк легень, а також двобічні інфільтративні тіні неправильної, хмароподібної форми, які зливаються з коренем легень 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 PaO_2 (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;
- профузна 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 легень);
- розвиток ознак наростаючої легеневої гіпертензії й синдрому гострого легеневого серця (розщеплення й акцент II тону на легеневій артерії; ЕКГ-ознаки – високі шпильчасті зубці R 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, протеїнурією, 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 гіпоксемию, 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 аспергільоз.

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 ушкодження 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 сухожильні 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. Розвивається 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 гриппозного 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 сформувалося 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 агравачію.

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, пієлонефриту 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 Ig A, 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 кожної другої хворіючої дитини 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 Рейє (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 Рейє.

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. Трифонов, 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 легеневи́й резерв зменшується, потреба кисню збільшується на 15-25 %, а функціональний залишковий резерв легенів зменшується. Хвили́нний 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. Barno, 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 "гало́пу", 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. Трушкіна (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 °C 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 підтвердженням 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 пізнє прорізування зубів, заїкуватість, дефекти мовлення, ендокринні порушення, шкірно-алергічні захворювання, гострі респіраторні вірусні захворювання в періоді 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 підтвердженням 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 підтвердженням 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 виявляють, 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

свиней типу А/Н1N1 буде виділення вірусу (воно повинне здійснюватися в умовах лабораторії з високим рівнем захисту) і, принаймні, часткове секвенування геному. Часткове або повне секвенування вірусного геному із клінічних зразків, по можливості, забезпечить точну ідентифікацію 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 екссудату, 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 H5N1 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.

Озельтамівір (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.

Занамівір 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. Занамівір можна використовувати в комбінації з озельтамівіром.

Рациональна 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. Озельтамівір застосовується перорально й забезпечує вищий системний рівень. Занамівір використовується у вигляді інгаляцій і має низький рівень системного всмоктування. У зв'язку з цим, при виникненні ускладнень нижніх дихальних шляхів рекомендується призначати озельтамівір.

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) закапують 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) за лежко 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, імуномодуючі властивості	Дорослим регос 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 ВОЗ, 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, ліпоеву 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, сульфоксамфокайн, 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 вкрай тяжку (гіпертоксичну) форму грипу

При госпіталізації хворого у випадку вкрай 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 сірчаної кислоти магnezії, 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 декстрини 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 антигіпоксиків, 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 імунoglobуліни (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 легень – 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 (амоксацилін

або амоксацилін / клавуланова кислота, або антибіотик з групи цефалоспоринов), бажано в поєднанні з вприскуванням в носові ходи бактеріального лізату ІРС-19 до 3-5 доз на добу. При тяжких 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 цефалоспоринов. 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 цефалоспорином 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). Цефалоспорино 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, тіенам 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 й/або імунотропною (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 обтурація 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, алуленту, 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. Приймають 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 десенсибілізуючу й протизапальну дію.

З метою зниження збудливості дихального центра, психомоторного порушення в/венно вводять оксидиручі речовини: натрію оксидиручий 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 оксидиручого 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 інфекційний 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, припущені 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 (ACOG 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 (І. 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 хіміопротифілактику озельтамівіром (таміфлю) або занамівіром протягом 7 днів.

З метою хіміопротифілактики 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

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 Гійєна-Барє, 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.: «Гэотар-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. Соминина 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. Грипп 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. Menage 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. Preparatime 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 polimerase 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.

© М.І. Швед
УДК 616.921.5-036.21

М.І. Швед

ДОСВІД ОРГАНІЗАЦІЇ РОБОТИ ВИЇЗНИХ КОНСУЛЬТАТИВНО-ЛІКУВАЛЬНИХ БРИГАД ТЕРНОПІЛЬСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ В ПЕРІОД ОСІННЬОЇ (2009 РОКУ) ЕПІДЕМІЇ ГРВІ ТА ГРИПУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

У статті представлено епідемічну ситуацію щодо ГРВІ та грипу, яка склалася в жовтні-листопаді 2009 року у Тернопільській області, й висвітлено окремі організаційно-методичні заходи оперативного реагування та організації оптимального діагностично-лікувального процесу в умовах масового захворювання на грип. Показано ефективність роботи мобільних консультативно-лікувальних бригад в складі висококваліфікованих науковців університету – терапевта, педіатра, анестезіолога-реаніматора та інфекціоніста безпосередньо у "вогнищах" епідемії. Зроблено висновок про доцільність такого виду організації надання екстреної висококваліфікованої медичної допомоги та обговорено умови функціонування лікувальних бригад.

Ключові слова: виїзні консультативно-лікувальні бригади, епідемія грипу.

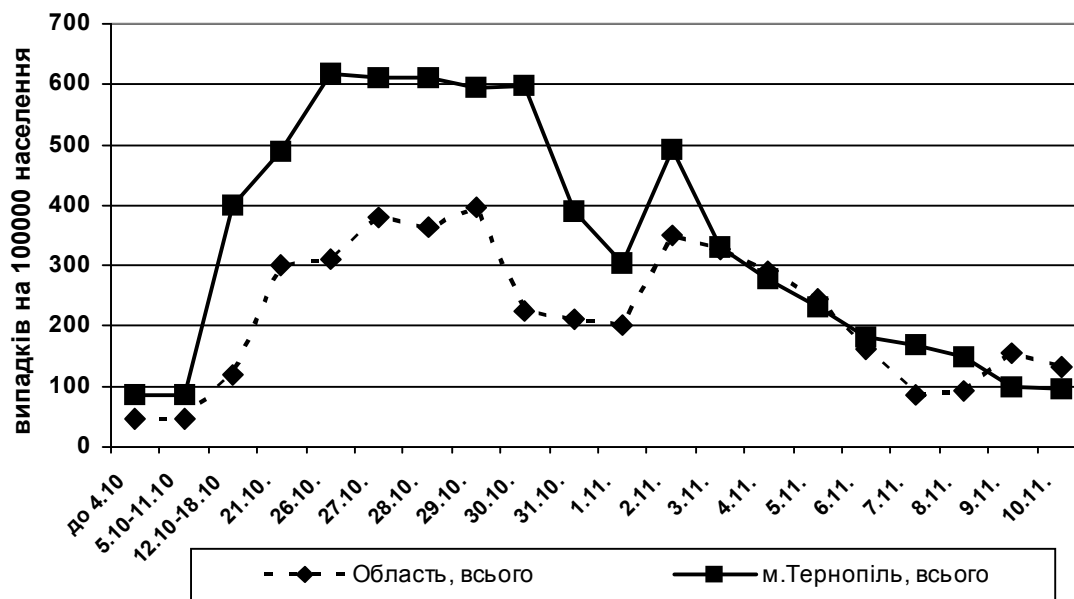
У третій декаді жовтня – першій декаді листопада 2009 року жителів м. Тернополя і області лихоманило, як в прямому, так і в переносному значенні. Кількість людей, які захворіли на ГРВІ та грип, стрімко збільшилась і перевищила епідемічний поріг – понад 160 випадків на 10000 населення (мал. 1.). Найзагрозливіше це те, що все більше людей, серед них вагітні жінки і діти почали помирати від ускладнень – пневмонії. На цей період в області кількість хворих на грип та гострі респіраторні інфекції склала 27371 випадок, а від вірусних пневмоній померло 13 людей, в тому числі 3-є вагітних жінок та 2-є дітей. У 4-х випадках лабораторними методами було підтверджено наявність у них грипу типу А, а в 2-х – штаму А/Н1N1. Виправданим стало оголошення про відміну занять в школах міста Тернополя і Тернопільському медичному університеті імені І.Я. Гор-

бачевського з 22 жовтня та введення карантину в усіх навчальних закладах Тернопільської області на 3 тижні з 28 жовтня 2009 року (Розпорядження голови Тернопільської ОДА № 769 від 27.10.2009 р. та Постанова Кабінету Міністрів № 1152 від 30.10.2009 р.).

Епідеміологічна ситуація, що склалася в області, ускладнювалася панічними настроями серед населення, які провокувалися абсурдними слухами і порадами (наприклад, розпилювання вірусів і дезінфікуючих засобів з літаків, розриття могил і розповсюдження легеневої форми чуми), ажіотажним попитом і відсутністю необхідної кількості засобів протиепідемічного захисту (марлевих масок, захисних окулярів, оксолінової мазі, протівірусних препаратів) тощо. Найбільше навантаження в даній ситуації випало на організаторів охорони здоров'я області та дільничних терапевтів і педіатрів. Від населення та медичних працівників області почали надходити сотні дзвінків щодо правильної поведінкової, діагностичної та лікувальної тактики як для самого медичного працівника, так і з організації надання медичної допомоги в екстремальній ситуації при величезній кількості захворілих.

З метою оперативного реагування і організації оптимального діагностично-лікувального процесу в умовах епідемії ГРВІ та грипу, що невпинно наростала, і для виконання рішення вченої ради університету від 22.10.2009 р., де спільним наказом ректора медичного університету професора Л.Я. Ковальчука, погодженим з начальником Обласного управління охорони здоров'я доцентом Б.О. Ониськівим та головним санітарним лікарем Тернопільської області С.С. Дністряном, 28 жовтня 2009 року було створено 22 мобільні, постійно діючі виїзні бригади, які закріплені за кожним районом області, а також за лікар-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ



Мал. 1. Динаміка захворюваності населення Тернопільської області та м. Тернополя на ГРВІ та грип у період осінньої (2009 р.) епідемії.

нями міста (обласними для дорослих і дітей, міськими № 1, № 2 та № 3), де додатково розгорнули по 50-70 лікарняних ліжок для госпіталізації важкохворих на ГРВІ та грип з ускладненнями.

Кожна з мобільних консультативних бригад складалася з 3-4-х висококваліфікованих спеціалістів – терапевта, педіатра, анестезіолога-реаніматора. В окремих випадках в бригади, які виїжджали у райони області, де відмічався найвищий рівень захворюваності (Чортківський, Гусятинський, Терехівський, Борщівський, тощо), додатково було включено й лікаря-інфекціоніста або епідеміолога. Варто зазначити, що всі спеціалісти-консультанти були оперативним забезпечені достатньою кількістю одноразових механічних засобів захисту від вірусної інфекції (марлеві маски, пластикові окуляри, резинові рукавиці, оксолінова мазь тощо). З приємністю можна відмітити, що не дивлячись на відсутність вакцинації проти грипу, жоден із спеціалістів бригад не захворів на грип або ГРВІ.

Основним завданням кожної комплексної мобільної бригади було термінове прибуття в районну лікарню і разом з медичним персоналом, який вже працював у "вогнищі" масового захворювання, оцінити епідеміологічну ситуацію, організувати медичне сортування хворих, обстежити всіх тяжкохворих дорослих та дітей, визначити показання до госпіталізації, призначити або відкоригувати необхідний комплекс медикаментозного лікування, а при необхідності – транспортувати тяж-

кохворих санітарним транспортом в медичні установи області – Обласну університетську лікарню або Обласну клінічну дитячу лікарню.

З метою своєчасного реагування на можливі швидкі зміни в епідемічній та медичній ситуації у кожному з районів області старший лікар бригади, а це, як правило, професор або доцент клінічної кафедри, щоденно подавав письмовий звіт про виконану роботу координатору виїздів бригад проректору з наукової роботи університету.

Аналізуючи роботу вищевказаних бригад з 28 жовтня по 10 листопада 2009 року, можна відмітити, що саме в цей період у Тернопільській області зазначились найвищі показники приросту і самої захворюваності на ГРВІ та грип. За цей період здійснено 47 виїздів консультативних бригад, пік їх викликів припав на перші 5 днів епідемії. Про щоденне навантаження і об'єм роботи, яку виконували лікарі-консультанти бригад, свідчить приклад з їх роботи за 28 жовтня 2009 року (табл. 1). Вискокваліфікованими спеціалістами університету було обстежено і призначено відповідне лікування 1457 дорослим і 692 дітям, хворим на ГРВІ та грип з ускладненнями.

Відзначимо також, що 78 дорослих та 46 дітей, хворих на грип з ускладненнями, після консультацій лікарів виїзних бригад були госпіталізовані в обласні лікувальні заклади. Крім того, висококваліфікованими викладача-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Таблиця 1

Оперативні дані про кількість обстежених та госпіталізованих хворих на ГРВІ та пневмонію у лікувально-профілактичні заклади Тернопільської області станом на 28.10.2009 р.
(за результатами роботи виїзних консультативно-лікувальних бригад)

Райони області		Дорослі	Діти	Всього
Бережанський	1	14	10	24
	2	2	2	4
Борщівський	1	15	32	47
	2	1	2	3
Бучацький	1	8	6	14
	2	2	–	2
Гусятинський	1	17	16	33
	2	2	2	4
Копичинці	1	4	6	10
	2	1	–	1
Заліщицький	1	16	13	29
	2	3	1	4
Збаразький	1	18	15	33
	2	8	2	10
Зборівський	1	15	16	31
	2	2	2	4
Козівський	1	13	22	35
	2	2	1	3
Кременецький	1	17	14	31
	2	1	2	3
Лановецький	1	18	13	31
	2	2	1	3
Монастирський	1	13	9	22
	2	3	1	4
Підволочиський	1	15	13	28
	2	2	2	4
Тернопільський	1	34	37	71
	2	11	13	24
Теребовлянський	1	27	20	47
	2	2	2	4
Чортківський	1	36	24	60
	2	4	3	7
Шумський	1	11	13	24
	2	3	4	7
Підгаєцький	1	26	14	40
	2	3	2	5
Міська лікарня №1	1	40	–	40
	2	7	–	7
Міська лікарня №2	1	31	–	31
	2	5	–	5
Міська лікарня №3	1	15	–	15
	2	3	–	3
Всього	1	403	294	697
	2	69	52	121
Примітки: 1 – госпіталізовані хворі, всього; 2 – в тому числі тяжкохворі.				

ми, які входили до складу мобільних бригад, в кожному районі області було проведено достатню санітарно-профілактичну роботу як серед медичного персоналу району, так і серед великої кількості хворих безпосередньо у "вогнищах" епідемії, особливо у великих районних центрах. На нашу думку, така робота сприяла правильній поведінці людей в екстремальній епідемічній ситуації та суттєвому зниженню панічних настроїв серед населення, що має важливе значення для досягнення кінцевої мети.

Щоденний моніторинг захворюваності та госпіталізації хворих на ГРВІ та грип і їх ускладнення (мал. 1 та мал. 2) засвідчили, що вже починаючи з 5-7 дня, з'явилась тенденція до зменшення як кількості самих випадків захворювань, так і показника госпіталізації.

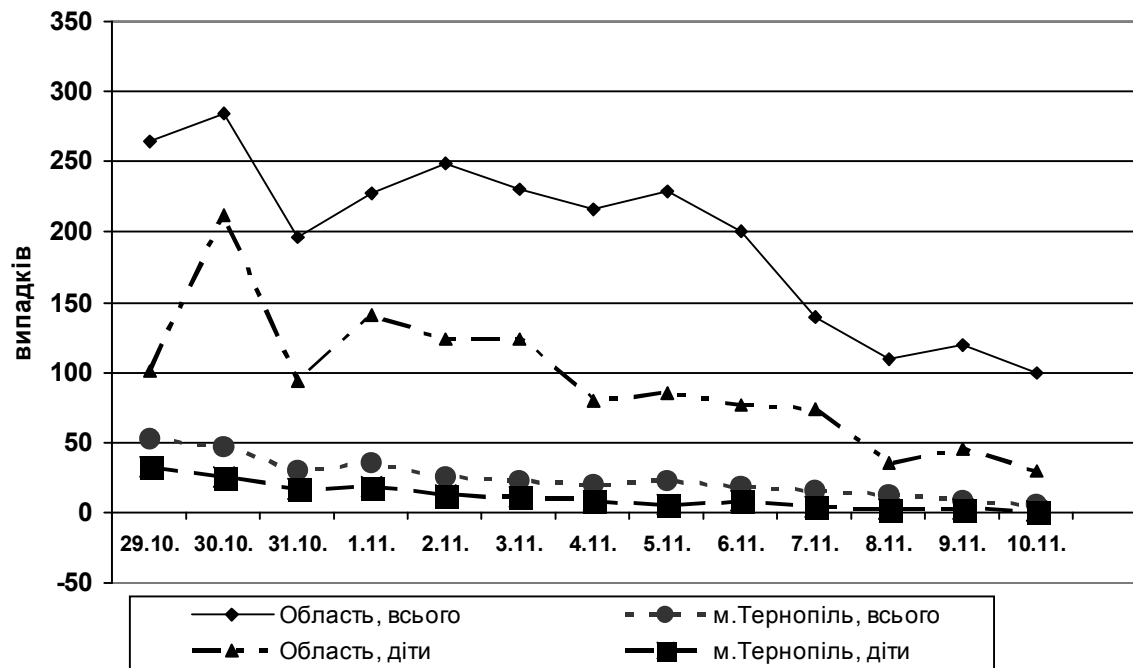
Цікаво відзначити, що у м. Тернополі госпіталізація як дорослого населення, так і дітей у період епідемії утримувалася на постійному рівні з тенденцією до поступового зниження, що свідчить про своєчасне звернення за медичною допомогою населення із тяжким перебігом захворювання. Водночас, в інших населених пунктах області простежувалась тенденція до зменшення рівня госпіталізації у період вихідних днів - 31 жовтня і 7 листопада. На нашу думку, така особливість показника захворюваності та госпіталізації у районах області під час вихідних днів свідчить про суттєвий вплив на ці показники суб'єктивного фактора, а саме панічних на шарувань у певної частини населення. Разом з тим, аналіз даного феномену потребує подальшого вивчення, так як відсоток госпіталізації хворих, який у перші дні епідемії знаходився на рівні 6 %, у подальшому становив понад 10 %.

Важливо підкреслити, що вже через 10 днів рівень захворюваності серед населення області і м. Тернополя зменшився нижче епідемічного порогу. На нашу думку, посильний вклад у відновлення доепідемічної ситуації в області внесла своєчасна організація та активно проведена організаційно-методична та консультативно-лікувальна робота мобільних бригад Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

Для успішного подолання як самої епідемії, так і для своєчасної організації надання кваліфікованої медичної допомоги в екстремальних умовах епідемії гострих вірусних інфекцій та грипу визначальне значення мала налагоджена і скоординована робота Обласного управління охорони здоров'я, головного санітарного лікаря області та ректорату медичного університету.

З метою оперативного надання організаційно-методичної та діагностично-лікувальної висококваліфіко-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ



Мал. 2. Динаміка госпіталізації хворих на ГРВІ та грип у період осінньої (2009 р.) епідемії в Тернопільській області та м. Тернополі.

ваної допомоги у вогнищах епідемії ГРВІ та грипу доцільно організовувати мобільні бригади в складі терапевта, педіатра, анестезіолога-реаніматора та інфекціоніста.

Мобільні консультативно-лікувальні бригади науковців Тернопільського медичного університету сприяли швидкій локалізації вогнищ епідемії грипу в Тернопільській області, а їх активна робота дозволила надати ранню і адекватну висококваліфіковану допомогу великій кількості хворих на грип та ГРВІ, що значною мірою попереджувало прогресування хвороби та розвиток ускладнень.

В умовах періодичних епідемій, сезонного зростання захворюваності на ГРВІ та грип найнеобхіднішим є наявність на складах медико-санітарних установ області запасу комплектів захисту (набір механічних та медикаментозних засобів від вірусних повітряно-краплинних інфекцій), що дозволить своєчасно забезпечити медичний персонал, який надає допомогу інфікованим, індивідуальними засобами захисту і тим самим попередити розвиток захворювання у медичних працівників.

EXPERIENCE OF WORKFLOW OF CONSULTIVE-TREATMENT GROUPS OF TERNOPIL MEDICAL UNIVERSITY DURING LOST EPIDEMY (2009) OF ACUTE RESPIRATORY VIROLOGICAL INFECTION AND INFLUENZA

Shved M.I.

SUMMARY. Epidemic situation in case of acute respiratory viral infection and influenza during October-November 2009 in Ternopil region, as well as measures of reaction and organization of adequate diagnostic-treatment workflow in case of massive morbidity on influenza is presented in the article. Efficiency and productivity of consultative-treatment groups, which were formed by high-qualified scientists, therapist, pediatrics, anesthesiologist, infectionists, was shown in epidemic zone. It's concluded about efficiency of such type of medical aid.

Key words: consultative-treatment groups, epidemic of influenza.

© Колектив авторів, 2009
УДК 618.3-06:616.921.5]-07/-085

А.В. Бойчук, В.В. Кміта, А.Ю. Франчук, М.І. Жилиєв, В.І. Коптюх, В.С. Шадріна, О.І. Хлібовська, Б.М. Бегош, В.В. Сопель, О.М. Сидорчук, А.Л. Семків

ГРИП А/Н1N1/КАЛІФОРНІЯ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕННЯ У ВАГІТНИХ: ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТА ПЕРЕБІГУ

Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Представлено досвід лікування 56 вагітних і породілей, які хворіли на грип А/Н1N1/Каліфорнія, ГРВІ та їх ускладнення (геморагічну вірусну пневмонію).

Ключові слова: грип А/Н1N1/Каліфорнія, ГРВІ, геморагічна вірусна пневмонія.

Щороку в Україні на грип та респіраторні вірусні інфекції хворіє, залежно від епідеміологічної ситуації, від 10 до 25 % населення. Зазвичай віруси грипу (незалежно від типу) уражають різні органи і у 5 % випадків спричиняють тяжкі гіпертоксичні стани. Проте це не всі епідемії грипу супроводжуються розвитком ускладнень у вигляді пневмоній, синуситів, отитів, менінгітів, гострої серцево-судинної патології, що призводить до підвищення смертності, особливо у групах ризику [4, 5, 12, 15]. У цьому році в Україні ідентифіковано грип, спричинений вірусом А/Н1N1/Каліфорнія. Характерною особливістю даного вірусу є те, що у більшості людей у всьому світі хвороба перебігає як грипоподібне захворювання без ускладнень при повному видужанні через тиждень від початку захворювання, навіть без медикаментозного лікування. Хоча в даний час відсутні дані, які б вказували про те, що загальна летальність, спричиненої вірусом А/Н1N1/Каліфорнія, без урахування вікових категорій перевищує показники смертності від звичайної сезонної епідемії грипу. Проте слід зазначити, що для тяжкої форми перебігу хвороби характерним є швидке прогресування первинної вірусної пневмонії, котра, на відміну від бактеріальної пневмонії, не чутлива до антибіотиків і при відсутності правильного лікування може бути причиною смерті протягом перших 24 годин після появи перших ознак ускладнення.

За період офіційно оголошеної епідемії відповідно до наказу міського відділу охорони здоров'я, міська комунальна лікарня № 2 м. Тернополя перепрофілювала гінекологічне відділення та відділення патології вагітних для госпіталізації вагітних з проявами гострих респіраторних вірусних захворювань, грипу та їх ускладнень. Розродження таких жінок проводилось в індивідуальних пологових залах 2 акушерського відділен-

ня. Планові поступлення на період карантину були припинені.

За перший день карантину в пологові відділення прийнято 19 жінок в третьому триместрі вагітності з грипом, ГРВЗ та їх ускладненнями (пневмонією). Протягом другого дня госпіталізовано ще 12 таких жінок. У гінекологічне відділення в першому триместрі вагітності прийнято 11 жінок. За 2 тижні карантину поступила 41 вагітна з середніми та важкими проявами дихальної недостатності, зумовленими вірусними пневмоніями. Народило з даною патологією 19 жінок. У реанімаційному відділенні закладу перебувало 8 вагітних та післяпологових жінок з легеневою недостатністю 2 та 3 ступеня. Серед усіх госпіталізованих переважали вагітні з районів області (Теребовлянського, Борщівського, Гусятинського та Тернопільського районів).

Враховуючи, що поступлення таких важких хворих концентрувалось в базі міської лікарні № 2, оперативним штабом університету до лікування вагітних з грипом, ГРВЗ та пневмонією були залучені провідні спеціалісти університету за спеціальністю "Анестезіологія та реанімація" проф. В.В. Гнатів, чл.-кор. академії медичних наук України, завідувач кафедри інфекційних хвороб проф. М.А. Андрейчин, проф. кафедри інфекційних хвороб Н.А. Васильєва, зав. кафедри пропедевтичної терапії проф. С.М. Андрейчин, зав. кафедри туберкульозу Л.А. Гришук, зав. кафедри алергології та імунології проф. І.Я. Господарський, зав. кафедри сімейної медицини проф. Е.М. Стародуб та доценти даних профільних кафедр університету. Усі рішення з приводу обстеження та лікування даних вагітних приймалися консильярно.

До хворих вагітних, що знаходились у реанімаційному відділенні, залучались на консультацію провідні спеціалісти Міністерства охорони здоров'я України з акушерства та гінекології проф. В.В. Камінський і анестезіології та реанімації д-р.мед.наук. Р.О. Ткаченко, які протягом карантину тричі оглядали вагітних в реанімації та коректували призначення (табл. 1).

За даними експертів ВООЗ та наказом МОЗ України № 813 (від 7.11.2009), найважче грип та вірусні пнев-

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

Таблиця 1

Захворюваність на грип, ГРВЗ та їх ускладнення (пневмонії) у вагітних, що госпіталізовані у міську комунальну лікарню № 2 м. Тернополя

Вагітні з ГРВЗ, з вірусними пневмоніями, що лікувались в міській комунальній лікарні № 2	Розроджені та виписані з відділення	Переведені в реанімаційне відділення	Одужали	Померли у відділенні реанімації
56	19	8	54	2
100 %	34 %	14 %	96,5 %	3,5 %

монії перебігають у вагітних. За статистичними даними ВООЗ, від ускладнень грипу під час епідемії помирає до 10 % хворих. Усі епідемії грипу супроводжуються розвитком ускладнень у вигляді пневмоній, синуситів, менінгітів, гострої серцево-судинної патології та респіраторним дистрес-синдромом, що призводить до підвищення смертності, особливо в групах ризику. Гостре вірусне захворю-

вання уражає судинну стінку, альвеоли легень, підвищує її проникність, порушує мікроциркуляцію, спричиняючи важкі геморагічні ускладнення (геморагічну пневмонію). Найбільший ризик розвитку тяжкої форми захворювання загрожує трьом групам: вагітним жінкам (особливо під час третього триместру вагітності), дітям у віці до 2-х років і людям з хронічними хворобами легень.

Таблиця 2

Динаміка захворюваності (на 10 тис. населення) на ГРВІ та грип по м. Тернополю

	1.11.09	2.11.09	3.11.09	4.11.09	5.11.09	6.11.09
2009	343,71	330,0	318,09	298,72	266,66	216,75
2008	57,8	57,8	57,94	56,79	58,58	59,74

Аналізуючи дані таблиці 2, можна сказати, що рівень захворюваності в жовтні 2009 року в 6,5 раза перевищував показники 2008 року. За період епідемії по області госпіталізовано з діагнозом грип та ГРВЗ і їх ускладненнями 4305 хворих. Померло від ускладнень – 22 людини. Найтяжчий перебіг захворювання фіксувався у хворих, що захворіли в перші дні епідемії. Вагітні з важкою пневмонією госпіталізовані в реанімаційне відділення ще за тиждень до офіційно оголошення карантину.

Головною проблемою у діагностиці та лікуванні вагітних з ускладненими формами грипу було питання рентгенологічного підтвердження вірусної пневмонії та рентгенологічного контролю за перебігом пневмонії на фоні вагітності. За протоколами МОЗ України щодо лікування пневмоній такі норми не були виписані, а вагітним рентгенологічні обстеження протипоказані. За результатами нашого досвіду у протокол можна рекомендувати як показання до рентгенологічного дослідження у вагітної з підозрою на пневмонію другий ступінь дихальної недостатності.

Друга проблема, котра повстала перед консилиумами лікарів, що надавали допомогу вагітним з вірусними пневмоніями, було вирішення питання про час і покази до інтубації вагітної жінки з приводу гострого респіраторного дистрес-синдрому та дихальної недостатності третього ступеня. За протоколами надання невідкладної

допомоги хворим з респіраторним дистрес-синдромом параметри для інтубації були вищими. Однак імперично було виявлено, що перевести на спонтанне дихання після інтубації не вдалось нікого з хворих на геморагічну пневмонію, тому у наказ МОЗ № 813 від 7.11.09 уже ввійшли інші критерії переведення на ШВЛ, рекомендації із застосування так званої неінвазивної методики ШВЛ, що дозволило отримати позитивний лікувальний ефект у інших вагітних з важкими дихальними розладами.

Третя проблема – застосування протівірусного лікування. Вагітність є протипоказанням до застосування препаратів протівірусної дії. Ефективність препарату "Таміфлю" при вірусних пневмоніях можна попередньо оцінити як позитивну, але не досліджено, як впливають ці ліки на віддалені результати вагітності. Хворим з важким респіраторним дистрес-синдромом на фоні вагітності в перші дні захворювання необхідне було призначення протівірусного препарату "Таміфлю", який, на жаль, надійшов у заклад пізніше (на 10-й день карантину) і був застосований лише на 11 та 16-й день знаходження хворих на ШВЛ.

І питання, яке гостро повстало уже перед акушерами-гінекологами, – це питання строку та виду розродження чи пролонгування вагітності у хворих з вірусними пневмоніями та дихальними розладами важкого ступеня. Серед померлих з грипом, ускладненим вірусною геморагіч-

ною пневмонією була вагітна, родорозрішена кесарським розтином в терміні 35 тижнів (в реанімаційному відділенні обласної лікарні), вагітна в терміні 27-28 тижнів без розродження та породілля на 14 день інкубації після самостійного розродження через природні родові шляхи. Серед 54 вагітних з пневмоніями, які вижили, 19 вагітних були розроджені через природні родові шляхи при доношеній вагітності, 35 жінок лікували ускладнення грипу, ГРВЗ та пневмонії на фоні пролонгування вагітності. Аналізуючи результати, можна сказати, що для виживання вагітних з вірусними геморагічними пневмоніями головне утриматись від штучної вентиляції легень, а отже, доцільно пролонгувати вагітність чи при розвитку спонтанних пологів – розродження через природні родові шляхи. Але треба розуміти, що дихальна недостатність у вагітних викликає глибокі гіпоксичні зміни у плодів, що знову ставить лікаря перед вибором – життя недоношеної дитини чи її матері? У положеннях Протоколу МОЗ України №813 від 7.11.09 ці норми ще не виписані.

Література

1. "Про затвердження клінічного протоколу діагностики та лікування нового грипу А (H1N1Каліфорнія): Наказ МОЗ України № 385, від 02.11.09. Наказ МОЗ України № 385, від 02.06.09.
2. "Про порядок взаємодії лікувально-профілактичних закладів в умовах підвищеної захворюваності населення України на гострі респіраторні вірусні інфекції та пандемічний грип, викликаний вірусом А/Н1N1/Каліфорнія: Наказ МОЗ України № 795, від 02.06. 09.
3. – Адм "Про затвердження Протоколу діагностики та лікування грипу А/Н1N1/Каліфорнія у дорослих": Наказ МОЗ України № 189, від 20.05. 09.
4. Возіанова Ж.Б., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23-30.
5. Смертность и летальность от гриппа и ОРЗ В.А. Исаков, Е.Б. Чепик, М.Г. Шаманова и др. // Вестник РАМН. – 1994. – № 6. – С. 61-64.
6. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие вирусные инфекции // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 4. – С. 4-7.
7. Москалюк В.Д., Андрейчин М.А., Качор В.О. Лікування хворих на грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції: Метод. реком. – К., 2006. – 28 с.
8. Онищенко Г.Г. Новости вакцинопрофилактики. // Вакцинация. Информационный бюллетень. – 2006. – Т. 45, № 3. – С. 2.

9. Печенежская Л.А., Пиминов А.Ф., Тихонова С.А. Фармакотерапия беременных: Пособие. – Харьков, 2004. – 64 с.
10. Руденко А.А., Бурчинский С.Г. Клинико-фармакологические аспекты ранней терапии гриппа и других ОРВИ // Журнал практического врача. – 2001. – № 4. – С. 39-41.
11. Характеристика эпидемических штаммов вируса гриппа А (H3N2) 1997-1999 гг. изоляции. Вирус А / Москва 110/99 – кандидат в вакцинные штаммы А.Н. Слепушкин, В.Т. Иванова, Е.И. Бурцева и др. // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 4. – С. 22-24.
12. Современная терапия гриппа <http://www.ama.dp.ua/Info/library/CycloGripp Rus/ p8.asp>.
13. Трещинский А.И. Нестероидные обезболивающие противовоспалительные средства. – К.: SmithKline Beecham, Вища школа, 1996.
14. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Острые респираторные заболевания у беременных // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 34-37.
15. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Бронхит у беременных // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 10-12.
16. Banhid F., Acs N., Puho E.H., Czeizel A.E. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes // Eur. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 29-35.
17. Bier A., Virchow J.C. Pneumological disease in pregnancy // MMW Fortschr. Med. – 2005. – Vol. 147, № 16. – P. 32-3, 35-6.
18. Boleo-Tome J.P. Lung disease and pregnancy // Acta Med. Port. – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 359-68.
19. Felix R.J., Jones K.L., Johnson K.A., McCloskey C.A., Chambers C.D. Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: the Organization of Teratology Information Services project // Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. – 2004. – Vol. 70, № 12. – P. 944-7.

FLU A/H1N1/CALIFORNIA AND ITS COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN: PECULIARITIES OF TREATMENT AND COURSE

A.V. Boychuk, V.V. Kmita, A.Yu. Franchuk, M.I. Zhylyayev, V.I. Koptuyukh, V.S. Shadrina, O.I. Khlibovska, B.M. Behosh, V.V. Sopel, O.M. Sydorukh, A.L. Semkiv

SUMMARY. Experience of treatment is presented 56 pregnant and woman giving birth, which had a flu A/H1N1/California, ARVI and their complication (hemorrhagic viral pneumonia).

Key words: flu A/H1N1/California, ARVI hemorrhagic viral pneumonia.

**ДЛЯ ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО ЖУРНАЛУ «ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ»
ПРОСИМО ДОТРИМУВАТИСЬ НАСТУПНИХ ВИМОГ**

1. Стаття повинна мати відношення установи з рекомендацією до друку, експертний висновок, підписи наукового керівника та (або) керівника установи, завірені печаткою. Під текстом обов'язкові підписи всіх авторів. Окремо необхідно вказати ім'я, по батькові (обов'язково українською мовою), посаду, науковий ступінь чи вчене звання автора, його E-mail, адресу, телефон, факс, за якими можна вести листування і переговори.

2. Статтю треба друкувати українською мовою на одному боці аркуша формату A4(210x297 мм), через 1,5 інтервали, у 2 примірниках.

3. Обсяг оригінальної статті, включаючи малюнки, літературу, резюме, не має перевищувати 8-10 сторінок, обсяг огляду літератури, лекції – 12 сторінок машинопису, короткого повідомлення, рецензії – 5 сторінок, інших повідомлень (ювілеї, події) – 2-3 сторінки

4. Оригінальні дослідження треба писати за такою схемою:

вступ, матеріали і методи, результати досліджень та їх обговорення, висновки, література. Кожен з цих розділів тексту слід виділити.

5. У заголовку статті зазначають її УДК (універсальний десятиковий класифікатор), ініціали та прізвища авторів, назву роботи, назву закладу або організації, де вона виконана.

6. У тексті статті при посиланні на публікацію слід зазначати її номер у порядку згадування (а не за алфавітом).

7. Ілюстрації можна подавати у вигляді таблиць, діаграм, графіків, фотографій. Вони не повинні бути перевантажені текстовими позначеннями. У підписах до малюнків наводяться: а) назва малюнка; б) пояснення графічних позначень, букв, цифр тощо. У підписах до мікрофотографій вказуються збільшення (окуляр, об'єктив) і метод фарбування (імпрегнації) матеріалу. На звороті ілюстрацій олівцем зазначають назву статті, авторів, верх чи низ.

8. Всі позначення мір, фізичних одиниць, цифрових даних клінічних і лабораторних досліджень слід наводити відповідно до Міжнародної системи одиниць (SI).

9. До статті додається список літератури, надрукований на окремому аркуші через 2 інтервали. Джерела друкують у порядку посилання на них у тексті незалежно від мови оригіналу.

В описі праці кількох авторів (не більше чотирьох) вказують усіх авторів. У працях численнішого колективу вказують прізвища перших трьох, а решту зазначають «та ін.» («и др.», «et al.»), ініціали пишуть після прізвища.

Схема опису книги: Автори. Назва: Підзаголовок / Відомості про наукового редактора, перекладача, інших відповідальних осіб чи відповідальних установ. – Яке за порядком видання, чи є переробки та доповнення. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок. – (Серія).

Схема опису окремого тому з багатотомного видання: Автори. Назва: Підзаголовок. – Номер тому. – Яке за порядком видання, чи перероблене і доповнене. – Місце видання: Видавництво, рік видання. – Кількість сторінок.

Схема опису частини (розділу) книги чи статті у збірнику: Автори. Назва описуваного матеріалу // Автори книги. Назва книги. – Місце видання, рік видання. – На яких сторінках вміщено описуваний матеріал.

Схема опису статті з періодичного видання: Автори. Назва статті // Назва видання. – Рік. – Том (випуск, номер). – На яких сторінках вміщено статтю.

Схема опису авторефератів дисертаційних робіт: Автор. Повна назва теми: На здобуття якого наукового ступеня і в якій галузі науки виконано автореферат. – Місце видання, рік видання. – Кількість сторінок.

10. До усіх статей додається резюме (до 1/3 сторінки) та ключові слова українською й англійською мовами.

11. Робота публікуватиметься лише за умови надсилання її електронного варіанту (на дискеті чи компакт-диску), записаному у форматі RTF (Microsoft Word за стандартом IBM). Таблиці й малюнки до статті потрібно вмонтувати у єдиний файл із текстом роботи, а скановані фото підготувати ще й у вигляді окремих файлів у форматі JPG). З електронним носієм висилається 1 друкований примірник статті.

12. Висловлені авторами думки можуть не збігатися з позицією редакції. Редакція без узгодження з авторами виправляє термінологічні та стилістичні помилки, усуває зайві ілюстрації, скорочує текст. Роботи з великою кількістю змістових недоречностей, граматичних помилок, а також ті, які не відповідають усім перерахованим вище вимогам, до друку не приймаються. Авторський гонорар не виплачується. Авторам надсилаються відбитки статей, рукописи не повертаються. У першу чергу друкуються роботи передплатників журналу, а також статті, що замовлені редакцією, рецензії, дописи про ювілеї та події з наукового життя.

Статті надсилати за адресою: журнал «Інфекційні хвороби». Медичний університет, Майдан Волі, 1; 46001 м. Тернопіль. E-mail: infecdis@ukr.net

Редакція журналу