

**В.С. Копча, Ю.В. Копча**

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГРИП ТА ІНШІ ГРВІ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

*На основі аналізу основних патогенетичних ланок грипу та інших ГРВІ пояснено особливості клінічних проявів цих захворювань і концептуальні положення у лікуванні. Відзначено, що ефективність етіотропних протигрипозних препаратів істотно обмежена – вони знаходять «точку прикладання» тільки за умови максимально раннього їх призначення – ще в інкубаційному періоді і/чи в перші 24-48 год від початку клінічних проявів. Від цього прямо залежить успіх етіотропного лікування, а отже – і прогноз при грипі. Антипіретичні та інші симптоматичні середники радше протипоказані при грипі та інших ГРВІ. Та патогенетично обґрунтованим є використання рослинних противірусних засобів з направленим механізмом пригнічення вірусної інфекції, безпечних за своїми токсикологічними показниками. Одним з таких засобів є альтабор.*

**Ключові слова:** грип, ГРВІ, патогенез, лікування, альтабор.

На жаль, із запровадженням так званих протоколів лікування спеціалісти потрапили в полон запрограмованих «згори» схем медикаментів, «не ризикуючи» логічно підбирати індивідуальну терапію. Разом з тим, тільки розуміння етіології та патогенезу тієї чи іншої хвороби може гарантувати успішне лікування, що нерідко дозволяє врятувати життя і зберегти здоров'я пацієнта. Яскравим доказом цього є грип та інші ГРВІ.

В основі патогенезу грипу лежить проникнення вірусу в організм людини. Вхідними воротами для збудника в силу його особливої тропності є циліндричний епітелій, що вистилає трахеобронхіальне дерево, включаючи бронхіоли 3-го порядку [1]. У цих клітинах відбувається перший цикл реплікації вірусу, що триває близько 4-6 год. Вихід зрілих віріонів супроводжується масовою загибеллю клітин і наступним проникненням накопиченого вірусу в ще не інфіковані клітини. Відтак реплікація вірусу відбувається у геометричній прогресії, тож вже за першу добу хвороби досягається вкрай високий рівень віремії, а

отже – і токсинемії. Запальний процес найзначніший у трахеї й бронхах. Патогенетично це позначається на функції зовнішнього дихання, оксигенації крові й постачанні кисню органам і тканинам.

Важливо, що віруси грипу практично позбавлені тропності до альвеолоцитів, хоча окремі автори вказують на рідкісну можливість реплікації збудників безпосередньо і в цих клітинах [2, 3]. Щоправда, патоморфологічно навіть при тяжких і гіпертоксичних формах грипу вираженої прямої деструкції альвеолоцитів немає [3].

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 стадії вірусемії й генералізації інфекції. Характерною особливістю патогенезу є значна інтоксикація, яка розвивається внаслідок масивної загибелі клітин, інвазованих вірусом. Відтак 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.

Поряд із цим, істотну роль у патогенезі грипу відіграють і токсико-алергічні та аутоімунні реакції. Так, у хворих різко зростає рівень медіаторів запалення (TLR-3,  $\gamma$ -IFN, TNF $\alpha$  та ін.), що додатково сприяє множинному геморагічному пошкодженню альвеол і їх некрозу [4]. 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 є значно менш вірулентними [5].

Отже, вірус грипу має:

- цитопатичну (цитолітичну) дію на епітелій трахеї та бронхів, спричиняє його дистрофію, некроз, десквамацію;

- вазопатичну (вазопаралітичну) дію (повнокрів'я, стази, плазмо- і геморагія);

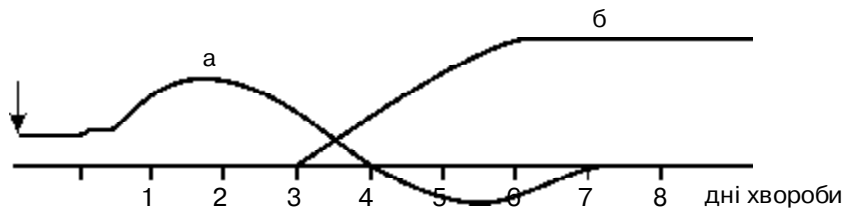
- імунодепресивну дію: пригнічення активності нейтрофілів (пригнічення фагоцитозу), моноцитарних фагоцитів (пригнічення хемотаксису і фагоцитозу), імунної системи (розвиток алергії, поява токсичних імунних комплексів) [6].

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, 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.

У гострий період хвороби можна простежити дві фази імунних реакцій. У перші 3-4 дні організм 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 схематично показати у формі двох кривих (мал. 1). 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 утворюватися і концентрація їх ще недостатня для подолання вірусу грипу [7].



Мал. 1. Схема захисних реакцій організму при грипі: а – неспецифічні, б – специфічні [7].

Таким чином, у патогенезі грипу виділяють такі 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).

Можна стверджувати, що патогенетично «грипозні пневмонії» фактично є геморагічним набряком легень, а запальні процеси, пов'язані з реплікацією вірусу і токсинемією, є тільки тригерним фактором, що запускає капіляротоксикоз, який реалізується згодом у вигляді геморагічного набряку легень, мозкових оболонок і саме мозку. Набряк легень у цій ситуації закономірно призводить до гіпоксії, що, у свою чергу, підсилює дифузний набряк головного мозку з наступним його набряканням і порушенням вітальних

функцій. Наведене вище чітко ілюструє те, що грипозні пневмонії і менінгоенцефаліти за своєю суттю не є такими, тому що за фактом не мають під собою патогенетичної провідної основи у вигляді інтенсивного запалення.

На нашу думку, варто погодитися з пропозицією стосовно змін у номенклатурі назв ускладнень при грипі, які відобразатимуть дійсну суть цих процесів. Так, «грипозні» пневмонії і «грипозні» менінгоенцефаліти класифікувати, відповідно, як геморагічний набряк легень і мозку [3].

ГРВІ – гострі вірусні хвороби з групи інфекцій дихальних шляхів, які супроводжуються помірною загальною інтоксикацією і ураженням дихальних шляхів, кон'юнктив і лімфатичних вузлів. Це найбільш розповсюджена патологія, на яку припадає до 90 % усіх інфекційних хвороб. Безліч серотипів великої кількості збудників ГРВІ і типоспецифічність імунітету є причиною того, що на ці інфекції люди хворіють багаторазово упродовж життя.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Аденовірусна інфекція характеризується переважним ураженням верхніх відділів дихальних шляхів, лімфатичного апарату, очей, травного каналу. Аденовіруси проявляють тропізм до клітин епітелію дихальних шляхів і лімфоїдної тканини.

Риновірусна інфекція характеризується гострим ринітом, обумовлює до 40 % усіх захворювань ГРВІ. Риновіруси розмножуються в клітинах епітелію носової порожнини, спричиняючи місцеву запальну реакцію з вираженим набряком тканин і рясною секрецією. На відміну від збудників інших ГРВІ, риновіруси безпосередньо не пошкоджують циліндричний миготливий епітелій, натомість уражається плоский епітелій, що вистилає носові ходи.

Парагрип перебігає з переважним ураженням у дорослих гортані і бронхів, у дітей – з виникненням несправжнього крупу.

Респіраторно-синцитіальна інфекція проявляється звичайними симптомами ГРВІ, але з тенденцією до розвитку бронхіоліту у дітей молодшого віку та осіб похилого віку. Провідною ланкою в патогенезі служить порушення дренажної функції бронхіального дерева. Цей вірус тропний до альвеолоцитів, бронхіол і бронхів.

Зазначені патогенетичні особливості грипу та інших ГРВІ мають враховуватися при лікуванні таких хворих. Нині у гонитві за найбільш ефективними етіотропними препаратами, які можна було б використовувати при грипі, більшість лікарів зупинила свій вибір передусім на двох препаратах – озельтамівірі (таміфлю) і занамівірі (реленза) [8]. Відзначимо, що тільки озельтамівір можна використовувати як системний засіб [9, 10].

Навіть попри вибіркову чутливість вірусів грипу до існуючих противірусних засобів [9, 11, 12], усе ж саме озельтамівір сьогодні є чи не найпотужнішим селективним інгібітором ферментів класу вірусних нейрамінідаз, а отже – дієвим етіотропним протигрипозним препаратом. Та у разі розвитку так званої вірусної пневмонії при грипі ефективність зазначеного препарату істотно обмежена – він має «точку прикладання» тільки за умови максимально раннього його призначення – ще в інкубаційному періоді і/чи в перші 24-48 год від початку клінічних проявів. Від цього прямо залежить успіх етіотропного лікування, а отже – і прогноз при грипі [3, 9, 12-14]. Пізніше ефективність препарату 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.

Враховуючи особливу короткочасність репродукції вірусу грипу, про що мовилося раніше, така ситуація абсолютно закономірна. Не слід забувати й про немінучі токсичні прояви противірусної терапії і недоведена ще безпека для вагітних. З огляду на це варто пам'ятати застереження інструкції для медичного використання препарату: «Таміфлю слід призначати під час вагітності або лактації тільки тоді, коли переваги від його застосування перевищують потенційний ризик для плоду або малюка» [13].

Виходячи із цього, наступним і найбільш важливим етапом такого трактування й оцінки ускладнень грипу повинна стати зміна підходів власне до лікування хворих на грип. У разі розвитку тяжких ускладнень, передусім геморагічного набряку легень, зрозуміла потреба зміщення акценту з пізнього етіотропного на патогенетичне протинабрякове лікування, що має суттєві особливості і, на жаль, об'єктивні обмеження, пов'язані, знову ж таки, саме з патогенезом геморагічного набряку легень.

Так, на початковому етапі такий набряк ще не виходить за межі інтерстицію та базальної мембрани альвеолоцитів. Незважаючи на відсутність пропотівання рідини в альвеоли, рівень гіпоксії може бути вже досить значним і проявлятися наростаючими ознаками гострої дихальної недостатності у вигляді занепокоєння, відчуття 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 [3].

При яскравих явищах інтоксикації і порушеннях кислотно-лужного балансу проводиться дезінтоксикаційна і коригувальна 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).

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 нале-

жить не етіотропній, а патогенетичній – протинабряковій, ангіопротекторній та антигіпоксичній терапії.

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 амінокапронову кислоту, дицинон, хлорид кальцію.

При тяжкому перебігу грипу та ослабленим хворим 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 [15].

За відсутності зазначених смертельно небезпечних ускладнень лікування ґрунтується на таких підходах: на ранніх етапах (до 48 год після початку клінічних проявів грипу) – призначення препаратів, здатних загальмувати реплікацію вірусу; у пізніші терміни – ще й патогенетична терапія, спрямована на індукцію синтезу інтерферону та інших факторів неспецифічного захисту; усунення оксидантного стресу; цитопротекцію, передусім – стабілізацію клітинних мембран; зменшення болю голови та інших неприємних відчуттів у носоглотці; вгамування надсадного трахеїтного кашлю та ін.

За нашими даними [16], практично на усі зазначені патогенетичні ланки грипу та ГРВІ здатен впливати вітчизняний фітовмісний препарат «Альтабор», виготовлений на основі сухого екстракту суплідь вільхи сірої та клейкої, який містить суміш поліфенольних сполук елаготанінів. Цей засіб має широкий спектр противірусної та антибактерійної дії, а також виражені антиоксидантні, протизапальні, мембраностабілізуючі та анальгезуючі ефекти, індукує синтез інтерферону.

Так, доповнення базисної терапії хворих на грип та інші ГРВІ альтабором у дозі 2 таблетки по 20 мг 4 рази на добу протягом 7 днів супроводжується суттєвою перевагою порівняно з тільки базисною терапією (дезінтоксикаційні, симптоматичні препарати, відхаркувальні засоби та полівітаміни) за рядом ознак: у більшій кількості пацієнтів настає одужання до 7 днів, швидше регресує кашель, відносно рідше виникають ускладнення.

Аналіз результатів базисної терапії хворих на ГРВІ із включенням альтабору за рівнем показників загального аналізу крові та індексів ендогенної інтоксикації організму показав суттєво вищу ефективність порівняно з тільки традиційним лікуванням.

Призначення альтабору таким хворим забезпечує редукцію імунологічних порушень, виявлених до лікування. Так, статистично вагомо збільшується кількість лейкоцитів й нормалізується вміст лімфоцитів. Зазначена терапія запобігає закономірному виснаженню таких неспецифічних факторів захисту як IgA й лізоцим, а також сприяє активації інтерфероноутворення, зокрема підвищує вміст інтерферону- $\alpha$  та інтерферону- $\gamma$ .

Щоправда, клінічна ефективність альтабору суттєво залежить від термінів його застосування. Зокрема найкращий ефект закономірно отримуємо у разі максимально раннього прийому препарату. Пояснити цей факт можна так. Відомо, що поліфенольні сполуки, які містить альтабор, мають прямі противірусні властивості щодо вірусу грипу, оскільки здатні пригнічувати активність нейрамінідази. На жаль, при грипі дієвість антивірусних засобів з таким механізмом дії істотно обмежена – вони ефективні тільки в перші 2 дні клініки і їх ефективність прогресивно знижується вже з перших годин розвитку недуги [14]. Така ситуація зрозуміла, 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 [17, 18]. 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 [1]. Все це є основою для розвитку інтенсивного запального процесу в макроорганізмі.

Тому розраховувати на противірусний ефект будь-яких засобів, у т.ч. альтабору, доцільно, 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 зазначеного препарату 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 антивірусного впливу альтабору є якомога раннє його призначення.

Та, як було зазначено раніше, крім прямої противірусної активності, альтабор володіє рядом інших цінних властивостей, зумовлених передусім наявністю у шишечках вільхи галової кислоти. До речі, вва-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

жають, що своїми антиоксидантними властивостями чорний і, особливо, зелений чай зобов'язані наявності великих кількостей галової кислоти та її ефірів. Це підтверджено дослідженнями, в яких порівнювалися здатності зв'язувати вільні радикали 18 різних сполук з груп флавоноїдів і фенолів. Найбільш активними виявилися галова кислота та її ефір. Так, за даними О. Kayser і Н. Kolodziej (2007), галова кислота і її метиловий ефір активні проти 8 мікроорганізмів, а за імуномодулюючими властивостями перевершують усі інші компоненти шишечок вільхи. Галова кислота здатна індукувати вироблення оксиду азоту для макрофагів. Подальше вивчення хімічних інгредієнтів шишечок вільхи показало, що галова кислота потенціює вироблення інтерферону клітинами, внаслідок чого неінфіковані клітини виявляються захищеними від вірусу. Ще один механізм дії галатів – активація імунокомпетентних клітин.

Якщо взяти до уваги той факт, що, як вже зазначалося раніше, у перші 3 доби захворювання на грип чи інші ГРВІ фактори неспецифічного захисту (лізоцим, пропердин, інтерферони та ін.) виснажуються практично до рівня їх невизначення, у зв'язку з чим саме на цей час найчастіше припадає поява суперінфекцій [19], то можна стверджувати, що виявлена здатність альтабору не тільки запобігати виснаженню зазначених неспецифічних факторів захисту, але й стимулювати ендогенне інтерфероноутворення, з одного боку, сприяє одужанню, а з другого – забезпечує профілактичний ефект стосовно інших інфекційних ускладнень.

Крім того, відомо, що інфікування вірусами ГРВІ чи грипу запускає складний ланцюг власних імунних відповідей організму. Так, вірус грипу є потужним індуктором ряду цитокінів і хемокінів: фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , інтерферону- $\gamma$ , інтерферону- $\alpha/\beta$ , інтерлейкінів-1, -6 і -8, запального білка макрофагів-1, інтерферон-індукуючого протеїну-10 і моноцитарного хемотаксичного фактора/білка, що при неускладненому грипі приводить до ефективного контролю вірусної інфекції з розвитком стійкої відповіді імунної системи (імунологічна пам'ять) [20]. Тому здатність альтабору підвищувати концентрації інтерферонів  $\alpha$  і  $\gamma$  слід розцінювати як безперечно важливий і цінний лікувальний ефект. Крім того, індукція синтезу ендогенних інтерферонів, що перешкоджають реплікації вірусу за допомогою різних механізмів, дозволяє утримувати під контролем рівень потенційованого вірусом грипу чи інших ГРВІ імунного запалення і формувати умови для абортивного перебігу цих інфекцій.

Таким чином, застосування альтабору в комплексній терапії хворих на гострі респіраторні вірусні

інфекції супроводжувалося істотним покращенням більшості з досліджуваних показників клітинного та гуморального імунітету порівняно із застосуванням тільки традиційної терапії.

Додатковими фармакологічними властивостями альтабору є широкий спектр антибактерійної дії відносно грамозитивних (золотистий стафілокок, сінна паличка) та грамнегативних (кишкова паличка, синьогнійна паличка, мірабельний протей, клібсієла) мікроорганізмів. Виражені антиоксидантні, протизапальні, мембраностабілізуючі та анальгезуючі ефекти посилюють фармакотерапевтичні властивості препарату при лікуванні ГРВІ та грипу, які часто ускладнюються бактерійною інфекцією і супроводжуються запаленням і болем [21].

Ця властивість альтабору додатково обґрунтовує доцільність його застосування при ГРВІ та грипі, оскільки нерідкісна антибіотикотерапія можливих супутніх бактерійних інфекцій при ГРВІ здатна провокувати розвиток синдрому імунної недостатності, який у свою чергу може призвести як до персистенції збудника і рецидивів захворювання, так і до можливості подальших заражень інфекційними агентами іншої природи через недостатньо швидке відновлення імунного статусу [22, 23].

На жаль, у зв'язку з тим, що істотну роль у патогенезі грипу відіграють ще й токсико-алергічні та аутоімунні реакції, які мають особливе значення передусім при край тяжкому перебігу грипу [18], імуностимулюючий вплив альтабору небажаний. Тому саме таким пацієнтам альтабор не показаний.

Хворим на грип та ГРВІ 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 небулайзерів. Оскільки в патогенезі грипу найважливішою ланкою є зміни в місці вхідних воріт збудника, то цілком виправданим є інгаляційне введення інтерферону- $\alpha$ .

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, неефективними виявилися й інші популярні імунотропні препарати: інтраназальний інтерферон, циклоферон, протезлазид та ін. [8].

Жарознижувальними препаратами при грипі категорично не можна захоплюватись, оскільки гарячка є дуже важливою пристосувальною і захисною реакцією організму, індукує синтез ендogenous 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 перешкоджати нормергічній реакції організму, а 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 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 [6].

Коли ж виникає потреба у призначенні антипіретиків, у жодному випадку не можна збивати жар аспірином (!), оскільки, по-перше, підвищується загроза геморагічних ускладнень, а по-друге, можливі потенційно-смертельні ускладнення у дітей у вигляді синдрому Рея. Температуру знижують тільки парацетамолом (панадолом, тайленолом) або ібупрофеном [6].

Усім хворим дають полівітаміни, аскорутин вселидину. 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 нашатирно-анісові краплі, відхаркувальна мікстура.

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.

Суттєво обмежує ефективність антибіотиків пеніцилінового ряду та цефалоспоринів широке розповсюдження штамів бактерій, які продукують пеніцилінази, цефалоспоринози і хромосомні β-лактамази. Тому при тяжких бактерійних ускладненнях грипу доцільно ширше застосовувати цефалоспориноли III-IV покоління, комбінації цефалоспоринолів чи пеніцилінолів з інгібіторами β-лактамаз, аміноглікозидами III покоління, а також макроліди III генерації (не поєднувати з пеніцилінами і цефалоспоринолами – антагонізм). Високоєфективними, у т.ч. при нозокоміальних інфекціях, є оксазолідинони (в Україні зареєстрований лінезолід), які цілком позбавлені перехресної резистентності з іншими антибіотиками, однак діють тільки на грампозитивні бактерії, анаеробні бактероїди і клостридії. Препаратами вибору можуть бути «респіраторні» фторхінолони III-IV поколінь, які мають високу антибактерійну активність і широкий спектр дії, у тому числі на полірезистентні грамнегативні та грампозитивні бактерії. Найширшим спектром дії володіють карбапенеми (тієнаміцини) [25].

При легких неускладнених формах ГРВІ лікування симптоматичне.

Етіотропним засобом при аденовірусній інфекції є 0,05 % розчин дезоксирибонуклеату натрію по 1-2 краплі в носові ходи і 0,2 % розчин в кон'юнктивальну складку. З цією ж метою застосовують свіжий 0,25 % водний розчин оксоліну по 2 краплі 5-6 разів на день. За наявності кон'юнктивіту призначають місцево донорський імуноглобулін або поліглобулін по 1-2 краплі через кожні 2 год або внутрішньом'язово у відповідній дозі.

При появі ознак стенозу гортані призначають теплі ножні ванни, парові інгаляції, кортикостероїдні препарати і хворого негайно госпіталізують. В останній час у лікуванні парагрипу, ускладненого крупом, з успіхом застосовують ε-амінокапронову кислоту.

При респіраторно-синцитіальній інфекції лікувальний ефект дає застосування протигрипозного імуноглобуліну по 3-6 мл внутрішньом'язово протягом 2-3

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

днів. Патогенетична терапія спрямована на зняття спазму дихальних м'язів введенням ефедрину, еуфіліну, димедролу.

При риновірусній інфекції позитивний результат спостерігається від 0,25-0,5 % оксолінової мазі, судинозвужувальних і протизапальних препаратів (ефедрин, санорин, галазолін), лейкоцитарного інтерферону по 3-5 крапель кожні 2-3 год в носові ходи. Показані гарячі ножні ванни (40-45 °С), гірчичники, лужні інгаляції [26].

Підбиваючи підсумок, можна сказати, що сьогодні в боротьбі з грипом та іншими ГРВІ є реальні й обґрунтовані перспективи для подальшої розробки високоефективних засобів і методів терапії.

### Література

1. Букринская А.Г. Молекулярные основы патогенности вирусов / А.Г. Букринская, В.М. Жданов. – М.: Медицина, 1991. – 256 с.
2. Грипп / [А.Ф. Фролов, Е.А. Шабловская, Л.Ф. Шевченко и др.]. – К.: Здоров'я, 1985. – 128 с.
3. Бондаренко А.М. Грип А/Н1N1 – реалії та «особливості» / А.М. Бондаренко // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 96-102.
4. Lung Pathology in Fatal Novel Human Influenza A (H1N1) Infection / [T. Mauad, L.A. Hajjar, G.D. Callegari et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2009. – Vol. 142. – P. 1982-1991.
5. Strong interferon-inducing capacity of a highly virulent variant of influenza A virus strain PR8 with deletions in the NS1 gene / [G. Kochs, L. Martinez-Sobrido, S. Lienenklaus et al.] // J. Gen. Virol. – 2009. – Vol. 197. – P. 2661-2672.
6. Андрейчин М.А. Проблема грипу А/Н1N1: історія і сучасність / М.А. Андрейчин, В.С. Копча // Інфекційні хвороби. – 2009. – № 4. – С. 5-19.
7. Андрейчин М.А. Гострі респіраторні хвороби (лекція) / М.А. Андрейчин. – Тернопіль: Укрмедкнига, 1999. – 38 с.
8. Рекомендации ВОЗ по лечению гриппа Н1N1. – 2009: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=28386>
9. WHO Global influenza Surveillance Network. – 2009: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/surveillance/en/>
10. Antiviral drugs and pandemic (H1N1). – 2009: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/swineflu\\_faq\\_antivirals/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html)
11. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Стречунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – 384 с.
12. Предотвращение тяжелых случаев гриппа Н1N1 – основа новых рекомендаций ВОЗ: <http://www.roche.ru/content/ru/publication-newwho.html> 24.11.2009
13. Тамифлю. – 2009: <http://medi.ru/doc/22301.htm>
14. Antiviral drugs and pandemic (H1N1). – 2009: [http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently\\_asked\\_questions/swineflu\\_faq\\_antivirals/en/index.html](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/swineflu_faq_antivirals/en/index.html)
15. Патент 63098. Україна, МПК А61К 31/573 (2006.01). Спосіб лікування грипозного геморагічного набряку легень / А.М. Бондаренко, М.А. Андрейчин, В.С. Копча. – № у 2011 02908; Заявлено 12.03.2011; Опубл. 26.09.2011, Бюл. № 18.
16. Удосконалення лікування хворих на грип та інші ГРВІ / [М.А. Андрейчин, В.С. Копча, В.Д. Москалюк та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2013. – № 2 (72). – С. 12-19.
17. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Изд-во Фолиант, 2000. – 936 с.
18. Копча В.С. Грипп: пневмония или отёк лёгких? Особенности патогенеза и лечения / В.С. Копча, А.Н. Бондаренко // Здравоохранение. – 2011. – № 2. – С. 44-49.
19. Черний В.И. Нарушения иммунитета при критических состояниях: особенности диагностики / В.И. Черний, А.Н. Нестеренко // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 2-4.
20. Пинчук М.П. Роль иммунных нарушений при гриппе и пути их коррекции / М.П. Пинчук // Новая медицина тысячелетия. – 2010. – № 2. – С. 16-23.
21. Довідник лікарських засобів України. – Випуск четвертий. – 2012. – [http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov\\_lik\\_zas](http://www.pharma-center.kiev.ua/view/dov_lik_zas)
22. Абатуров О.Є. Імунопрофілактика гострих респіраторних вірусних інфекцій на сучасному етапі / О.Є. Абатуров, І.Л. Височина // Новости медицины и фармации. – 2009. – № 17 (291).
23. Us D. Cytokine storm in avian influenza / D. Us // Mikrobiol. Bul. – 2008. – Vol. 42, N 2. – P. 365-380.
24. Гострі респіраторні вірусні інфекції : навч. посіб. / [М.А. Андрейчин, В.П. Малий, Л.Я. Ковальчук та ін.] ; за ред. М.А. Андрейчина, В.П. Малого. – Тернопіль : ТДМУ, 2011. – 304 с.
25. Сучасні антибіотики та принципи раціональної антибіотикотерапії (частина I) / [В.С. Копча, М.А. Андрейчин, О.В. Давидович та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4(66). – С. 55-71.
26. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / За ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – 500 с.

### PATHOGENETIC GROUND OF PATIENTS WITH FLU AND OTHER ARVI TREATMENT

V.S. Kopcha, Yu.V. Kopcha

**SUMMARY.** *On the basis of basic nosotropic links of flu and other ARVI analysis the features of these diseases clinical displays and conceptual positions are explained in treatment. It is marked that efficiency of etiotropic antifu preparations is substantially limited – they find the «point of appendix» only on condition of their maximally early setting – as early as latent period and/whether in the first 24-48 hours from the beginning of clinical displays. Success of etiotropic treatment depends straight on it, and thus – and prognosis at flu. Antipyretic and other symptomatic poisons is rather contra-indicated at flu and other ARVI. But nosotropic reasonable is the use of vegetable antiviral facilities with the directed mechanism of viral infection oppression, safe on the toxicological indexes. One of such facilities there is altabor.*

**Key words:** *flu, ARVI, pathogenesis, treatment, altabor.*

Отримано 19.09.2014 р.