

УДК 616.921.5-022.6-036.21

**ГРИП А (CALIFORNIA) /04/2009 (H1N1) НА ЗАКАРПАТТІ****<sup>1</sup>Туряниця С.М., <sup>2</sup>Поляк М.А., <sup>1</sup>Когутич А.І., <sup>1</sup>Петров В.О.***Ужгородський національний університет, медичний факультет, <sup>1</sup>кафедра мікробіології, вірусології та імунології з курсом інфекційних хвороб; <sup>2</sup>Обласна інфекційна лікарня, м. Ужгород*

**РЕЗЮМЕ:** віруси грипу відіграють значну роль у розвитку серозної пневмонії під час спалахів. Клініко-епідеміологічна характеристика захворювань, що спричинені вірусами «нового» грипу, має ряд відмінностей у своєму прояві. Наші дослідження в період з листопада 2009 по січень 2010 років показали, що багато випадків захворювання на грип мали важкий та тривалий перебіг. Пневмонію як ускладнення грипу спостерігали в 30% випадків серед дорослих. Лікування грипу проводили препаратом «Таміфлю» (оселтамівір). «Таміфлю» показав свою ефективність у лікуванні симптомів грипу у дорослих та дітей. Лікування постінфекційної пневмонії, в більшості випадків є ефективним при використанні комбінованої антибіотикотерапії препаратами цепоринового ряду та фторхінолонами.

**Ключові слова:** грип, пандемія, вірус грипу А (H1N1), симптом, епідемія

**Вступ.** На сьогоднішній день проблема грипу набула велику соціальну значимість, а його контроль вийшов далеко за межі однієї країни. Грип, викликаний новим вірусом грипу А (H1N1), так званого «свинячого грипу», набув розмаху пандемії і став типовою емергентною інфекцією (непередбачуваною, раптово виникаючою). Розвиток епідемічних подій у світі вказує, що віруси грипу А і В є постійними етіологічними факторами не тільки сезонних спалахів, а і пандемії.

У США сезонний грип дає 200 000 випадків госпіталізованих і 36 000 летальних наслідків щорічно. Число госпіталізованих пацієнтів із діагнозом «Грип» збільшується щорічно і за останні 20 років має тенденцію до наростання [7]. Вірусологічний моніторинг збудників, який здійснювався лабораторіями ВООЗ, вказує, що віруси грипу А(H1N1) при всіх спалахах – ідентичні, а мутації вірусів у більш вірулентні штами не відбулися [1, 12].

Показник смертності на 100 000 населення під час пандемії грипу (першої, другої та третьої) знизився в 9,3 разу [6]. Патогенез грипу складний, багато аспектів грипозної інфекції залишається нез'ясованою і потребує подальших досліджень.

Проте патогенетичні процеси, які зумовлюють ураження органів і систем при грипі, можуть бути представлені і пов'язані з його біологічними властивостями. Всі віруси грипу, в тому числі А H1N1, вибірково вражають епітелій верхніх дихальних шляхів респіраторного тракту, де вони розмножується в клітинах циліндричного епітелію. Під час реплікації викликають дегенеративні зміни війчастого епітелію. Клінічними проявами цього процесу є явища запалення верхніх дихальних шляхів, запальний процес найбільш виражений у трахеї і бронхах, цей перший цикл реплікації вірусу триває 4-6 годин. Вірус грипу має не тільки епітеліотропні якості, але і пневмотропні. Методами люмінесцентної мікроскопії він виявляється в альвеолярних клітинах дітей, які померли від грипу [12].

Некроз епітелію і руйнування природного бар'єру дає можливість проникнення вірусу в кровообіг і генералізації інфекції. На цій стадії з'являються перші клінічні прояви. Другим важливим фактором патогенної дії вірусу грипу є токсичність і його дія на центральну нервову систему. Найбільше страждає дієнцезальна ділянка мозку, в якій концентруються найвищі вегетативні центри, при цьому порушується гіпофізарно-наднирникову регуляція, яка впливає на розлади гормонального і мінерального обміну. Віруси проходять гематоенцефалічний бар'єр, їх виявляють і в сечі [1]. В основі ураження різних органів і систем провідну роль відіграють циркуляторні розлади, а токсична дія вірусу на судинну систему приводить до підвищеної проникності, ламкості стінок судин, порушення капілярного кровообігу і розвитку кровотеч [8-10]. Імуносупресивна дія вірусу, циркуляторні розлади, десквамація миготливого епітелію сприяють приєднанню вторинної інфекції в легеневій системі. Розвиток пневмонії, що часто спостерігається у хворих на грип А H1N1, відбувається за рахунок бактеріальної флори, найчастіше стафілококів [4, 5, 11]. *Staphylococcus aureus* в процесі життєдіяльності виділяє серинові протеази, які сприяють завершенню реплікації вірусу грипу, цим пояснюється висока летальність та важкий перебіг бактеріальної пневмонії при грипі. Лікування вірусних інфекцій потребує виваженого підходу до вибору протівірусних препаратів та дескалаційної антибіотикотерапії [2, 3]. Клінічна картина варіює від афебрильного захворювання до важких форм з ураженням легень і легеневою недостатністю та летальним наслідком.

**Мета дослідження.** Провести аналіз спалаху грипу, що виник у листопаді 2009 – січні 2010 років. Вивчити особливості клінічного перебігу грипу та динаміку симптомів під впливом специфічного протівірусного лікування.

**Матеріали та методи.** В дослідженнях були проаналізовані епідеміологічні показники, клінічні прояви, результати рентгенографічних обстежень, лабораторних та вірусологічних обстежень. Матеріал для дослідження – змиви з зіву на вірусологічні тести, швидкі тести, засновані на принципі імунохроматографії, проводили реакцію не прямої гемаглютинації. Дослідження проводили в лабораторії обласної санітарно-епідеміологічної станції.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Обстеживши 532 хворих на ГРВІ, госпіталізованих у нашу клініку в період листопад – грудень 2009 року та протягом січня 2010 р., були визначені особливості епідеміологічного, клінічного, лабораторного перебігу. Серед госпіталізованих в Обласну клінічну інфекційну лікарню (ОКІЛ) спостерігався наступний розподіл за віком: дорослих – 366 (69%), дітей – 166 (31%) (рис. 1).

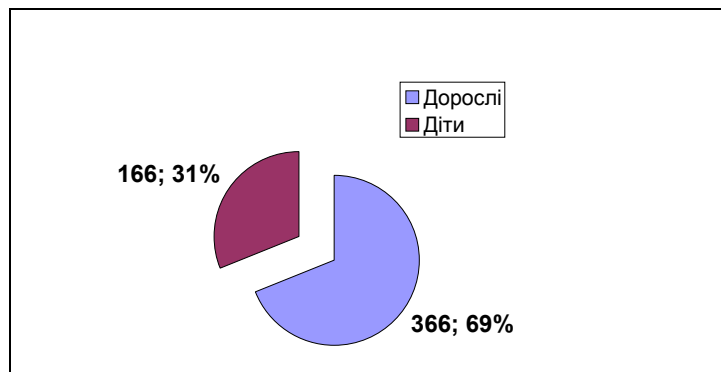


Рис. 1. Вікове відношення серед госпіталізованих в ОКІЛ.

Найбільшу кількість звернень за медичною допомогою реєстрували в листопаді 2009 року (рис. 2), а особливості географічної структури звернень відображено на рисунку 3. Ми виявили деякі особливості перебігу грипу з такими ознаками. Клінічно різні серологічні типи вірусу грипу – А,

В, С викликають схожі клінічні прояви, проте тривалість і важкість перебігу захворювання значно варіює і залежить від антигенних особливостей вірусу грипу, контингенту хворих, впливу факторів зовнішнього середовища.

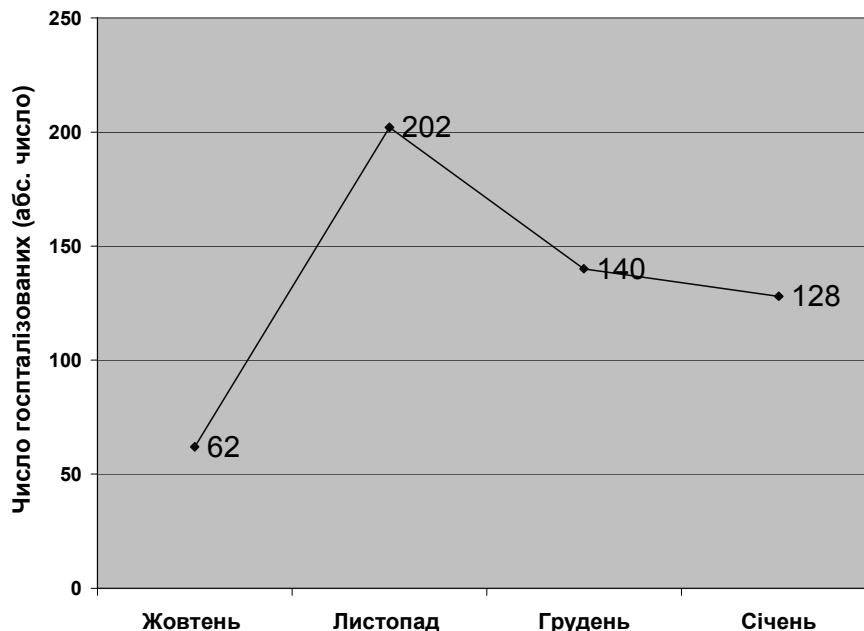


Рис. 2. Динаміка госпіталізації пацієнтів із симптомами ГРВІ та грипу.

Так, захворювання, викликане вірусом грипу типу А, має не тільки епідеміологічне поширення,

але і пандемічний характер, який ми спостерігаємо в період 2009-2010 років.

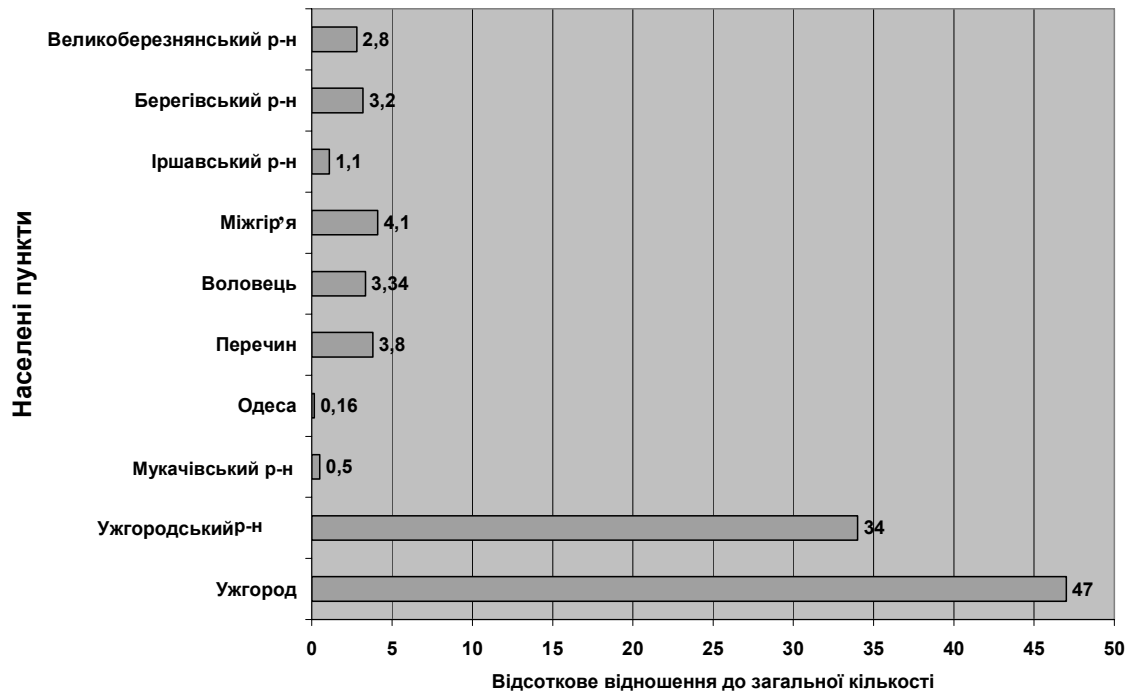


Рис. 3. Графічна структура звернень та госпіталізації пацієнтів.

Клінічні прояви грипу не змінилися порівняно з попередніми спалахами, проте ми спостерігали і деякі відмінності, які відображені на рисунку 4, 5. Частіше за медичною допомогою зверталися дорослі та працюючі громадяни. Захворювання почалося гостро, швидко підвищувалася температура тіла, виникав головний біль, біль в очах і надбрівних дугах, м'язовий біль, ломота в тілі, порушення сну (рис. 6). Варто відзначити, що жарознижуючі препарати не давали тривалого ефекту і часто до вищевказаних симптомів приєднувалася нудота. Озноб спостерігався у всіх хворих у перший день захворювання. У хворих із важким перебігом захворювання озноб мав місце і в наступні дні. Зі впевненістю можна відзначити, що в період пан-

демії важкі й ускладнені форми грипу значно домінували у порівнянні зі спалахами грипу в попередні роки. Головний біль із локалізацією в лобово-скроневій ділянці можна вважати патогномічним симптомом грипу, особливо в поєднанні з болем в очах, який посилюється при рухах очних яблук. Динаміку симптомів грипу під впливом лікування препаратом «Таміфлю» можна прослідкувати на рисунку 7. В окремих випадках головний біль супроводжувався запамороченням і носовою кровотечею. Об'єктивні дані при важкому перебігу грипу мізерні, відзначається одутлуватість і гіперемія обличчя, шкіра волога, гаряча, може бути ціанотична. В першу добу реєструвалася тахікардія, яка змінювалася брадикардією.



Рис. 4. Частота спостережень катаральних симптомів у госпіталізованих пацієнтів.

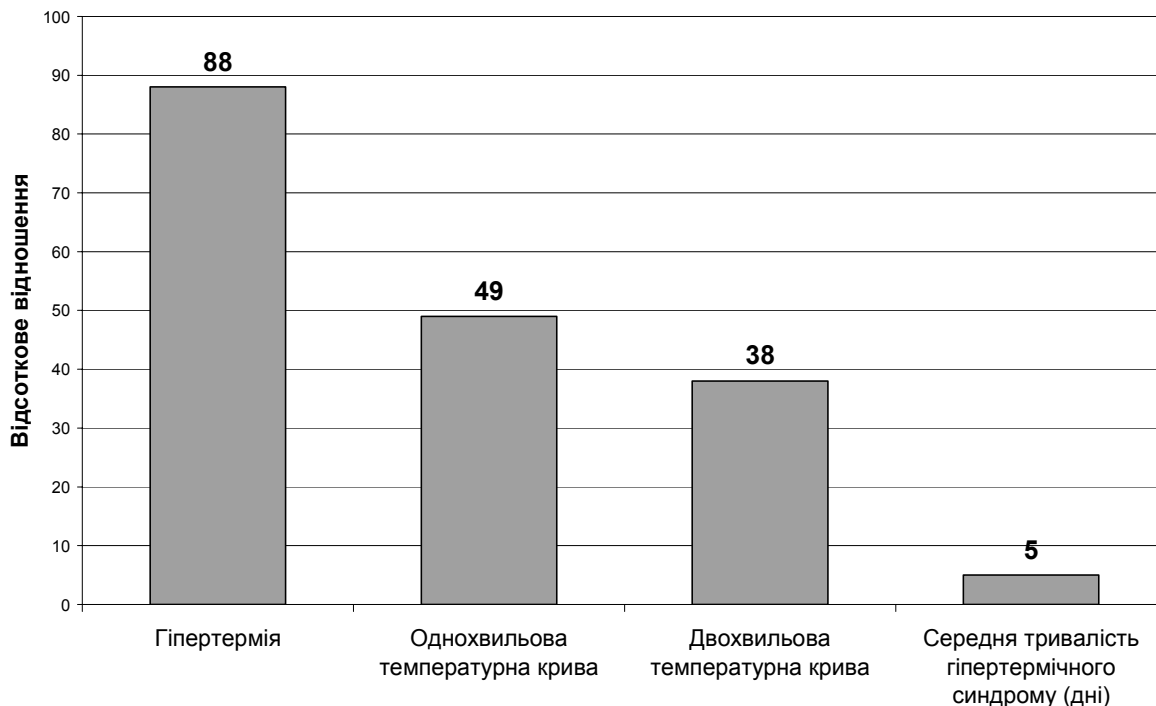
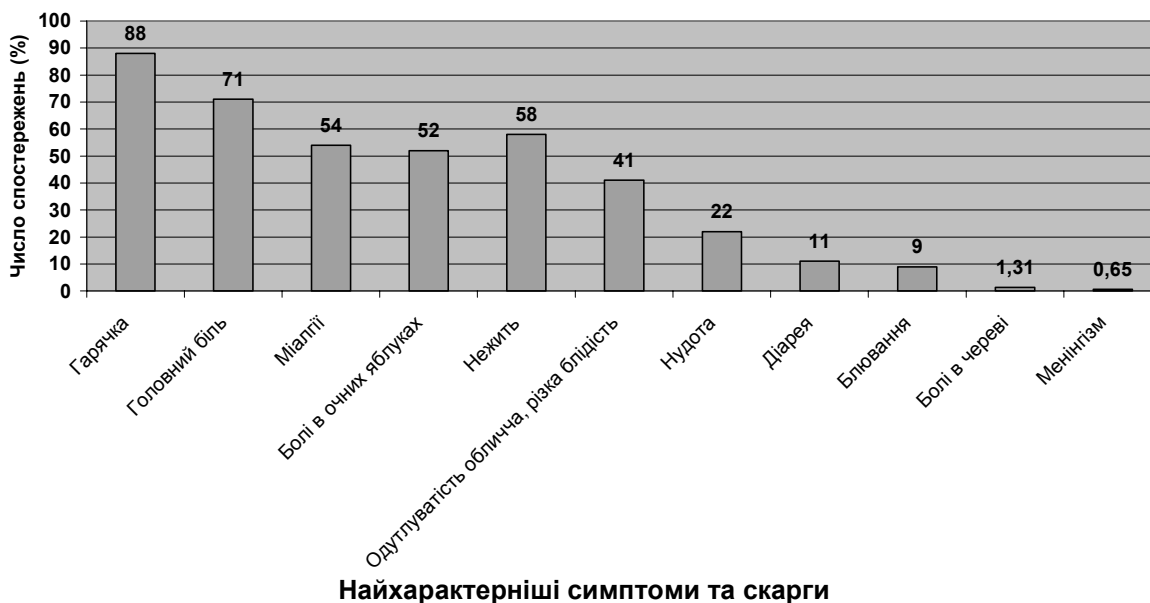


Рис. 5. Характеристика гарячкового синдрому при ГРВІ.



**Найхарактерніші симптоми та скарги**

Рис. 6. Симптоми та скарги хворих на грип при зверненні за медичною допомогою.

Зміна режиму гемодинаміки і зниження скорочувальної функції міокарда підтверджувалася електрокардіографічними дослідженнями, які проводили всім стаціонарним хворим. У більшості хворих з'являлися скарги на біль за грудиною, почуття перхотіння в горлі і сухий болючий кашель. Слизова оболонка зіву в перші дві доби ставала гіперемованою, ціанотичною, набряклою і вкритою дрібними лімфатичними фолікулами

(рис. 4). Серед госпіталізованих нами хворих, частота розвитку гострих пневмоній досить висока і складала 30%, що відображено на рисунку 8. Особливістю уражень нижніх дихальних шляхів було те, що вони супроводжувалися первинними вірусними грипозними пневмоніями і підтверджувалися рентгенологічними дослідженнями (рентгенографію виконували при поступленні всім хворим). Клінічні симптоми, які підтверджу-

вали наявність пневмонії: кашель, притуплення перкуторного звука, крепитуючі вологі і сухі хрипи, задуха, ціаноз. В окремих випадках хрипи аускультувалися над обмеженою ділянкою легень. Важкість перебігу пневмонії залежала від строку її розвитку і ранні пневмонії, які виникали в перші дні захворювання перебігали важче ніж ті, що розвивалися в пізні строки захворювання. Ступінь ураження нижніх відділів дихальної системи, порушення газового складу крові, вентиляційно-перфузійне відношення, гемодинаміка ма-

лого кола кровообігу визначалася у хворих, які перебували в реанімаційному відділенні. Зміни цих показників свідчили про наявність патогенетичної основи для розвитку ускладнень. На перспективу розвитку пневмонії також вказували показники гемограми і в першу чергу лейкоцитоз. Визначити пневмотропні бактерії, які були супутніми в розвитку вірусно-бактеріальних пневмоній, завжди важко, в перші дні захворювання на грип у наших хворих був в основному сухий непродуктивний кашель.

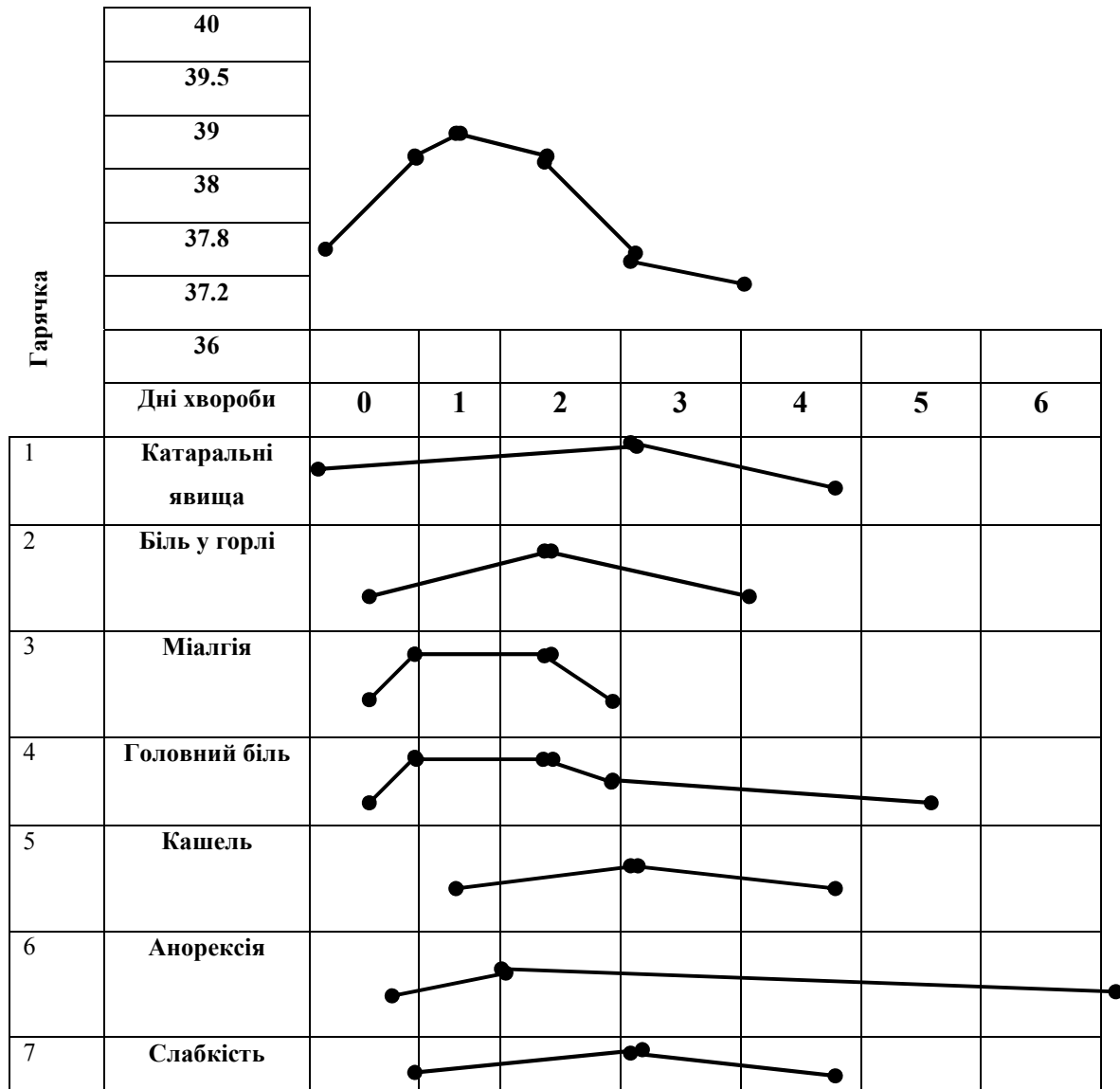


Рис. 7. Динаміка симптомів хворих на грип А (H1N1) під впливом препарату «Таміфлу» (oseltamivir).

Дані рентгенографії вказували як на вогнищеві, так і на субчасткові, часткові і крупночасткові пневмонії з частішим ураженням лівої нижньої частки (рис. 8). Ураження судинної системи спостерігалось при важких перебігах грипу, про що свідчили носові кровотечі і кровови-

ливи в шкіру та слизові, вони спостерігалися у 11% обстежених. Усім хворим проводилося електрокардіографічне обстеження, зміни в діяльності серця дійсно мають місце і клінічно проявляються явищами міокардиту, але інтерпретація цих змін важка.

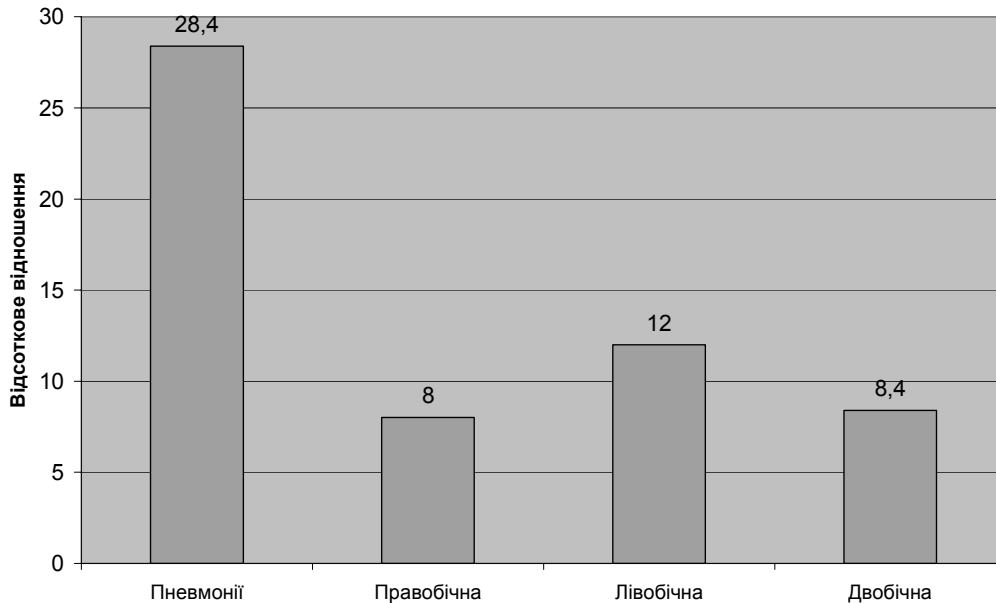


Рис. 8. Ускладнення ГРВІ та грипу.

Найбільш яскравою рисою гемограм у хворих на грип А Н1N1 є кількісна і якісна зміна імунокomпетентних клітин (лімфоцитів). Диференційований аналіз реакції одноподібних клітин виявив такі особливості. При грипі зменшується кількість малих лімфоцитів до 23 % (норма 44%) і відповідно збільшується кількість великих і середніх лімфоцитів до 55%.

Летальних випадків з усіх 532 госпіталізованих хворих ми не мали. Концепція лікування не могла бути традиційною у зв'язку з розвитком у збудника резистентності до відомих класичних протівірусних препаратів – ремантадина і амантадина. Ми вперше в практиці нашої лікарні використали інгібітор нейрамінідази oseltamivir (Tamiflu) в дозах 75 мг два рази на добу протягом 5 днів. Єдине ускладнення, яке спостерігалось, – нудота і блювання. Ускладнення від прийому препарату спостерігали у хворих, які передозували препарати з вмістом парацетамолу на дошпитальному етапі. Також ми відзначили, що блювота після прийому oseltamivir (Tamiflu) спостерігалася, якщо препарат приймався натще! Дітям у віці 1-12 років oseltamivir (Tamiflu) з вагою до 15 кг назначався два рази на добу; з вагою 15-23 кг – 45 мг два рази на добу; з вагою 23-40 кг – 60 мг два рази на добу; з вагою понад 40 кг – 75 мг два рази на добу. Препарату Tamiflu у формі суспензії в нашій лікарні не було. Лікування грипозної пневмонії проводили антибіотиками з урахуванням індивідуальних і патогенетичних особливостей. У комплексі лікування призначалися протизапальні препарати, протикашльові препарати з відхаркувальним ефектом, десенсибілізуючі препарати і ненаркотичні анальгетики.

При призначенні антибіотиків ми виходили з важкості перебігу хвороби. Тобто звернули увагу на те, що низькі дози антибіотиків не забезпечува-

ли очікуваний ефект, а найкращий ефект мав місце при комбінації цефоспоринових третього і четвертого покоління і фторхінолонів (цефотаксим, цефтріаксон, цефоксим, цефобід, цефепім, ципрофлоксацин, норфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин (авелокс). У випадку вкрай важкого перебігу грипу у вагітних у другому-третьому триместрі контроль двобічної пневмонії досягався тільки внутрішньовенним застосуванням меропенему, тісанаму, лінезоліду. В інтенсивно-терапевтичному комплексі важливе місце займала оксигенотерапія.

Препарати, які використовуються для лікування грипу, потребують значного збільшення дози у зв'язку з тим, що віруси виявилися високо резистентними як до інгібіторів білка М2, так і до оселтамівіра, особливо серед вірусів грипу А Н1N1. Для пандемії грипу А Н1N1 характерний швидкий розвиток. Тривалість інкубаційного періоду коливається від декількох годин до доби. Клініка захворювання варіює в залежності від віку хворих та їх стану. Доцільно визначити особливості перебігу та визначити домінуючі синдроми ускладнень.

**Висновки.** В період пандемії грипу спричиненої вірусом грипу А (Н1N1), яка виникла в листопаді 2009 року і продовжувалася до кінця січня 2010 року, захворювання мало важкий перебіг і ускладнювалося вірусно-бактеріальними пневмоніями, які у дорослих спостерігались у 30 % випадків. Ми спостерігали деякі відмінності в клінічному перебігу захворювання. В терапії захворювання вперше застосовувався протівірусний препарат «Tamiflu» (oseltamivir), призначення якого з першої доби захворювання скорочувало тривалість гарячки, препарат має високу антивірусну активність. У лікуванні пневмоній найкращий ефект досягався комбінацією антибіотиків цефоспоринового ряду з фторхінолонами.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Від симптому і синдрому – до діагнозу та лікування / під ред. І.В. Чопей. – Ужгород: ІВА, 2009. – С. 381-382.
2. Избранные вопросы терапии инфекционных болезней / под ред. Лобзина Ю.В. – СПб: Фолиант, 2005. – 909 с.
3. Інфекційні та паразитарні хвороби / під ред. Ж. І. Возіанової. – К.: Здоров'я, 2008. – Т.2.
4. Інфекційні хвороби в загальній практиці та сімейній медицині / Андрейчин М.А., Васильєва Н.А., Івахів О.Л., Ішук І.С та ін./ під ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ «Укрмедкнига», 2007. – С.246-297.
5. Романов Н. В. Смертность от гриппа и влияние эпидемий гриппа на общую смертность населения. / Н. В. Романов // Материалы VIII Украинского республиканского съезда эпидемиологов, микробиологов и инфекционистов. – Харьков, 2009. – С. 253.
6. Fleming D. Personal communication, research Unit of the Royal College of General Practitioners / D. Fleming // Birmingham «Director». – 2006. – №1. – P. 23-25.
7. Frederick G. Adult immunization for influenza and pneumococcal infections / G. Frederick // Clinical Infections Diseases. – 2009. – Vol.48. – P. 1-31.
8. Myers K. P. et al. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? // Clin Infect Dis. – 2006. – Vol.42. – P. 14–20.
9. Pickering L.K. 2006 Report of the Comettee on Infections Diseases: 27 edition / L.K. Pickering /. – Boston: FAAP, 2009. – P. 401- 414, 789.
10. Raese and Betts, A practical approach to Infections Diseases / [Editor L. Williams, J. Wilkins] /. – Philadelphia: IPT, 2005. – P. 278-286.
11. Rupert A. Influenza pandemic preparedness role of vaccine and new antiviral preparatins./ A. Rupert // Матеріали конференції. – Копенгаген-Київ, 2009. – С. 42.
12. Sivadon V., Guillain-Barré T. Syndrome and Influenza Virus Infection / V. Sivadon, T. Guillain-Barré // Clinical Infections Diseases. – 2009. – Vol.48. – P. 48-56.

## SUMMARY

GRIP A (CALIFORNIA) / 04/2009 (H1N1) IN TRANSCARPATHIA

**Turyanitsya S., Polak M., Kogutich A., Petrov V.**

Influenza viruses play a Significant Role in developing sereous pneumonia during mayor influenza outbreaks. Clinical and epidemiological characteristic of the illnesses caused by influenza viruses A viruses can produce a distinctive pictures and our study during period from November 2009 to January 2010 has shown that many cases of influenza had severe prolonged and complicated illness. Pneumonia associated with influenza was observed in 30% admitted adults. Specific treatment for influenza virus is possible with oseltamivir (Tamiflu). Oseltamivir (Tamiflu) has been shown to be effective in diminishing the signs and symptoms of influenza in sduIts and children. Treatment of most cases of pneumonia is effective with combination of Ceporines and Ftorchinolons group of antibiotic.

**Key words:** influenza, pandemia, virus A (H1N1), symptoms, epidemic