

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

2 (05) 2013

Журнал зарегистрирован
Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517P)
Учредители:
Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца (Украина)
УП «Профессиональные издания» (Беларусь)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации Республики Беларусь.
Свидетельство № 1619 от 19.04.2013 г.
Учредитель:
УП «Профессиональные издания»

Редакция в Беларуси
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Супрон А.В.
Технический редактор Каулькин С.В.
Корректор Ерошенко О.П.
220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине
ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»
Директор Ильина В.А.
Тел.: (+38 067) 363-65-05
E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»
При перепечатке материалов
ссылка на журнал обязательна.
Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ
Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Подписка в Украине:
индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»
и через офис ООО «Издательский дом
«Профессиональные издания».

По вопросам приобретения журнала в Беларуси
обращаться в редакцию.

Электронная версия журнала доступна
на сайтах издательства www.recipe.by
и научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Рецензируемое издание

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолук О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suint@mail.ru

Редакционный совет:
Председатель редакционного совета
Москаленко В.Ф., ректор Национального медицинского
университета имени А.А. Богомольца,
vice-президент НАМН Украины, академик НАМН Украины,
член-корр. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-корр. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы;
Жаворонок С.В., проф., д.м.н., Минск
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Ключарева А.А., проф., д.м.н., Минск
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябоконе Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Широбоков В.П., академик НАН Украины,
член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.
Шостакович-Корецкая Л.Р. проф., д.м.н., Днепрпетровск

Редакционная коллегия:
Антоненко М.Ю., доцент, к.м.н., Киев;
Данилов Д.Е., доцент, к.м.н., Минск
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Красавцев Е.Л., доцент, к.м.н., Гомель
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.С., доцент, к.м.н., Киев
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетьяженко В.З., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свиницкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворский А.П., член-корр. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

УДК 616.921.5(042.3)

Голубовская О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovskaya O.A.

Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Грипп. Клиническая лекция. Часть 2

Influenza. Clinical Lecture. Part 2

«Грипп – заболевание с неизменной клинической
картиной, вызываемое вечно меняющимся вирусом»
E.Kilbourne, 1978

Резюме

Во второй части лекции завершен обзор современной эпидемиологии вируса, патогенез заболевания, проблемы адаптации птичьих штаммов вируса гриппа к млекопитающим. Подробно охарактеризовано клиническое течение заболевания, в том числе особенности течения заболевания, вызванного новыми пандемическими штаммами. Также приведена дифференциальная диагностика гриппа с наиболее распространенными в практике врача инфекционными заболеваниями. Отмечены особенности современного лечения разных форм гриппа, его основных осложнений. Рассмотрена проблема резистентности к современным противовирусным препаратам, а также специфическая и неспецифическая профилактика гриппа.

Ключевые слова: грипп, пандемический штамм, резистентность, осложнения, противовирусные препараты.

Resume

Second part of the lecture completes review of the virus epidemiology, disease pathogenesis, problems of adaptation of avian strains of influenza virus to mammals. A clinical course of the disease, including characteristics which is caused by new pandemic strains are described in details. Also, there is given the differential diagnostics of influenza with the most common in medical practice infectious diseases. Among others, peculiarities of modern treatment of various forms of influenza and its major complications are described. Problems of resistance to current antiviral drugs, as well as specific and nonspecific prophylaxis of influenza are analyzed.

Key words: influenza, pandemic strain, resistance, complications, antiviral drugs.

Эпидемиология (продолжение)

31 марта 2013 г. Комиссия Китая по здравоохранению и планированию семьи известила ВОЗ о трех случаях инфицирования людей новым

штаммом вируса гриппа. Эти случаи были лабораторно подтверждены CDC, Китай, 29 марта. Результаты лабораторного тестирования на вирусы гриппа A(H3N2), A(H1N1)pdm09 и A(H5N1), а также на новый коронавирус дали отрицательный результат. В последующем было установлено, что все случаи заболевания были вызваны вирусом птичьего гриппа A(H7N9).

До недавнего времени случаев инфицирования птичьим гриппом A(H7N9) животных или людей не выявлялось. Считается, что новые вирусы A(H7N9), скорее всего, являются результатом рекомбинации трех вирусных штаммов, которые инфицируют только птиц.

Возможное происхождение вируса. Считается вероятным, что новый вирус связан с рекомбинацией трех штаммов вирусов, которые заражают только птиц:

- 6 генов, кодирующих внутренние белки, аналогичны таковым вируса гриппа A(H9N2), циркулирующего в Китае и Южной Корее и являющегося эндемичным для птиц;
- гены нейраминидазы сходны с птичьим гриппом A(H11N9), обнаруженного в Южной Корее в 2011 г., в провинции Цзянсу в 2010 г. и в Чешской Республике в 2005 г.;
- гены гемагглютинаина принадлежат Евразийской группе вирусов птичьего гриппа H7.

Тем не менее точно не установлено, что резервуаром для этих вирусов есть домашняя птица. Не обнаружено и генов патогенности, характерных для высокопатогенного птичьего гриппа; обнаружены сайты (LPAI), характерные для стран с низкопатогенными штаммами гриппа птиц.

Все это позволяет предположить, что инфекция у птиц, вызванная гриппом A(H7N9), является неагрессивной, вялой, в результате чего остается незамеченной.

Маркеры адаптации вируса гриппа A(H7N9) к млекопитающим:

- вирус обнаруживает тропность к клеточным рецепторам, у которых конечная сиаловая кислота связана с галактозой 2'-6' – связью (SA26, 6Gal), которая присутствует в верхних дыхательных путях человека и других млекопитающих;
- в стеблевой области нейраминидазы имеется делеция из 5 аминокислот. Замены в этой области часто способствуют усилению передачи вируса от диких птиц к домашней птице и/или млекопитающим;
- PB2 ген вируса кодирует E627K мутацию, которая связана с улучшением репликации вирусов птичьего гриппа у млекопитающих.

Чувствительность к ингибиторам нейраминидазы. Несмотря на то, что у некоторых штаммов вируса гриппа A(H7N9) обнаружена мутация R292K, определяющая резистентность к ингибиторам вирусной нейраминидазы, универсальной устойчивости вируса к этим препаратам не обнаружено. Фенотипическая оценка чувствительности вируса показала его чувствительность к озельтамивиру и занамивиру.

Мутация S31N в M-генах вируса показывает его резистентность к адамантанам (амантадин и ремантадин), однако фенотипического анализа этого факта пока не получено.

На сегодняшний день ведется тщательный мониторинг контактов лиц, заболевание которых было подтверждено лабораторно. Ведутся

Вирус птичьего гриппа A(H7N9) представляет собой подгруппу более широкой группы вирусов H7, которые циркулируют в основном среди птиц.

расследования возможных источников инфекции и резервуаров вируса. Ожидается, что пока не будет установлен источник инфекции, будут иметь место новые случаи инфицирования людей этим вирусом. Фактов о происходящей передаче инфекции от человека человеку пока нет.

На сегодняшний день ВОЗ извещена в общей сложности о 128 лабораторно подтвержденных случаях инфицирования людей вирусом птичьего гриппа А(Н7N9), 26 из которых закончились смертельным исходом (по состоянию на 2 мая 2013 г.). Отсутствие на сегодняшний день источника инфекции, адаптация вируса к млекопитающим, способность воздействовать на сиаловые кислоты нижних дыхательных путей, что приводит к развитию тяжелой пневмонии, заставляет прибегать к международным усилиям по изучению и прогнозу развития заболевания, вызванного новым штаммом вируса гриппа.

Эксперты ВОЗ признают вирус гриппа А(Н7N9) одним из самых смертоносных и опасных из всех зарегистрированных за последние годы.

Патогенез

Входными воротами и местом первичной локализации вируса гриппа является цилиндрический эпителий, выстилающий трахею и все бронхиальное дерево, включая бронхиолы 3-го порядка. Основную роль в этом процессе играет гемагглютинин вируса: его рецепторные сайты, осуществляющие процесс прикрепления к чувствительной клетке, являются наиболее консервативными участками молекулы. Поскольку процесс прикрепления к чувствительной клетке является определяющим в дальнейшей репликации вируса, гемагглютинин осуществляет эту функцию как в неактивном состоянии, так и после протеолитического расщепления на две субъединицы – HA1 и HA2. У активированного гемагглютинина рецепторные сайты находятся на N-конце большой субъединицы HA1.

Процесс прикрепления к чувствительной клетке определяется не только видовой рецепторной специфичностью HA вируса гриппа, но зависит и от рецепторной специфичности клеток хозяина. Например, вирусы гриппа человека связываются только с клеточными рецепторами, у которых конечная сиаловая кислота связана с галактозой 2'-6' – связью (SA26, 6Gal). Вирусы гриппа птиц и лошадей взаимодействуют с сиалосахаридами, которые имеют на конце связь 2'-3' (SA26, 3Gal). В олигосахаридах клеток эпителия верхних дыхательных путей человека доминирует конечная структура SA26, 6Gal; в клетках трахеи лошадей и кишечнике птиц – SA26, 3Gal, а у свиней присутствуют олигосахариды обоих типов. Таким образом, свиньи являются идеальной ареной для реассортации разных штаммов вируса гриппа и, следовательно, появления новых, в том числе и пандемических, вариантов вируса.

Чувствительными для вируса гриппа являются цилиндрические и бокаловидные клетки с реснитчатым эпителием верхних дыхательных путей человека и большинства млекопитающих. На поверхности чувствительных клеток расположены рецепторные структуры, которые представлены гликопротеинами и гликолипидами из остатков сиаловой кислоты. В норме эти клеточные структуры являются рецепторами для липидов низкой плотности, из которых клетка синтезирует для себя холестерин и другие липиды, которые входят в состав ее цитоскелета. Вирус гриппа мимикрирует и прикрепляется именно к этим рецепторам.

Для некоторых вирусов птичьего гриппа чувствительными являются клетки эпителия кишечника.

В этих клетках происходит первый цикл репликации вируса, который длится около 4–6 ч. Репродукция вирусов протекает с чрезвычайно высокой скоростью: при попадании в верхние дыхательные пути одной вирусной частицы уже через 8 ч количество инфекционного потомства достигает 10^3 , а к концу первых суток – 10^{23} . Лавинный выход зрелых вирионов из инфицированных клеток сопровождается массовой их гибелью, что клинически проявляется синдромом поражения верхних дыхательных путей и явлениями интоксикации, которая уже к концу первых суток достигает крайне высокого уровня. Воспалительный процесс наиболее выражен в трахее и бронхах. Патогенетически это отражается на функции внешнего дыхания, оксигенации крови и обогащении кислородом органов и тканей.

В дальнейшем, в связи с некрозом эпителия и разрушением естественного защитного барьера, вирус из мест первичной локализации довольно быстро попадает в кровь и внутренние органы. С развитием вирусемии и генерализации инфекции симптомы интоксикации усиливаются. Возникает характерное повреждение сосудов, снижается их тонус, повышается ломкость, увеличивается вероятность развития кровотечений.

Развивающийся системный токсикоз и геморрагический капилляротоксикоз приводит к поражению микрососудов верхних дыхательных путей, легких и ЦНС. Вследствие нарушений микроциркуляции в ЦНС возникает гиперпродукция спинномозговой жидкости, нарушается ликвородинамика, повышается внутричерепное давление, может произойти отек мозга. Но чаще всего поражаются мягкие мозговые оболочки и сосудистые сплетения, в которых можно выявить вирус гриппа. Расстройства в нервных клетках усиливаются индуцированным вирусом перекисным окислением липидов, которыми богата нервная ткань.

Очень характерным следствием системного капилляротоксикоза при гриппе является геморрагический отек легких, мозга вследствие высокой васкуляризации этих органов. У больных резко повышается уровень медиаторов воспаления, в частности фактора некроза опухоли, что дополнительно вызывает множественные геморрагические повреждения альвеол и их некроз. Наряду с этим важную роль в патогенезе гриппа играют токсико-аллергические и аутоиммунные реакции.

В возникновении циркуляторных нарушений при гриппе важную роль играет также нейротоксическое действие вируса. Нарушение в диэнцефальном участке мозга проявляются фазовыми расстройствами симпатической и парасимпатической частей вегетативной нервной системы: гипертензия сменяется гипотензией, тахикардия – брадикардией, повышается количество слизи в дыхательных путях, повышается потоотделение.

Таким образом, вирус гриппа оказывает:

- цитопатическое (цитолитическое) действие на эпителий бронхов и трахеи, вызывая его дистрофию, некроз, десквамацию;
- вазоспатическое (вазопаралитическое) действие (полнокровие, стазы, плазмо- и геморрагия);
- иммуносупрессивное действие: угнетение активности нейтрофилов (угнетение фагоцитоза), моноцитов (снижение хемотаксиса и

Патогенетически так называемые первичные гриппозные пневмонии являются геморрагическим отеком легких, который приводит к гипоксии, гипоксемии, которая, в свою очередь, усиливает отек – набухание головного мозга с дальнейшим нарушением жизненных функций.

фагоцитоза), иммунной системы (развитие аллергии, появление токсичных иммунных комплексов).

Иммуносупрессивное действие вируса обуславливает возможность присоединения вторичной инфекции, в частности, в дыхательной системе, поэтому грипп может сопровождаться развитием вторичных внегоспитальных пневмоний. Эти осложнения протекают крайне тяжело, больные могут умереть на очень раннем сроке болезни, особенно если возбудителями являются стафилококки. Также могут активизироваться сопутствующие хронические заболевания – туберкулез, ревматизм, нефрит.

В остром периоде болезни можно проследить две фазы иммунных реакций. В течение первых 3–4 суток организм защищается с помощью неспецифических веществ – интерферона, тканевых ингибиторов, рибонуклеазы, воспалительной реакции. Начиная с 5 дня, появляются противогриппозные антитела: гемагглютинины, вируснейтрализующие и комплементсвязывающие.

Клинические проявления

Согласно МКБ-10 случаи гриппа и связанные с ним состояния классифицируются в X разделе «Болезни респираторной системы», блоке «Грипп и пневмония», в которых выделяют:

- J09 – грипп, вызванный определенными идентифицированными вирусами;
- J10 – грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа;
- J10.0 – грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован;
- J10.1 – грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован;
- J10.8 – грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован.
Отдельно выделяют:
- J11 – грипп, вирус гриппа не идентифицирован;
- J11.0 – грипп с пневмонией, вирус гриппа не идентифицирован;
- J11.1 – грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован;
- J11.8 – грипп с другими проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован.

Инкубационный период короткий, колеблется от нескольких часов до 1–2 суток. В типичных случаях болезнь начинается остро. Выделяют два основных синдрома – интоксикационный и катаральный (с поражением дыхательных путей).

При интоксикационном синдроме на первый план выходят такие признаки, как озноб, резкая головная боль с преобладающей локализацией в лобной области и висках, ломота в теле, мышцах, иногда артралгии, боль при движении глазными яблоками или надавливании на них, светобоязнь, слезотечение, резкая общая слабость, утомляемость, вялость. Эти проявления в первый день заболевания доминируют над катаральным синдромом. Общая слабость в тяжелых случаях может служить причиной адинамии. Нередко она сопровождается головокружением и нарушением сознания. Озноб бывает сильным при условии резкого повышения температуры тела после

ее снижения в результате неуместного при этом заболевании применения антипиретиков.

Уже с первых часов температура тела достигает максимальных показателей – 38,5–40 °С и выше. Уровень лихорадки отображает степень интоксикации, но отождествлять эти понятия нельзя. Иногда при довольно высокой температуре признаки интоксикации выражены слабо, что преимущественно наблюдается у пациентов молодого возраста. Гипертермия у них кратковременная, и в дальнейшем заболевание проявляется средней степенью тяжести. Температурная реакция при гриппе отличается остротой и относительной непродолжительностью: чем выше температура тела, тем обычно короче период лихорадки. Лихорадка при гриппе длится от 2 до 5 суток, а потом температура тела снижается ускоренным лизисом.

Катаральный синдром в начале болезни часто не является выраженным. В некоторых случаях он характеризуется сухостью и ощущением першения в горле, заложенностью носа. Самым типичным признаком катарального синдрома является трахеобронхит, который проявляется ощущением першения или боли за грудиной, что обусловлено развитием воспалительного процесса в слизистой оболочке трахеи и бронхов. У больных появляется грубый надсадный кашель, иногда приступообразный с незначительным количеством мокроты. Боль за грудиной считается очень характерным клиническим признаком гриппа, отличающим его от других острых респираторных заболеваний. Далее возникает болезненный кашель с выделением незначительного количества мокроты, со временем в ней могут появляться незначительные прожилки крови. В результате повышенной ломкости кровеносных сосудов появляется геморрагический синдром (носовые кровотечения, мелкие кровоизлияния в слизистую оболочку ротоглотки, иногда на коже). При неукротимом сухом кашле возникает сильная боль в области прямых мышц живота и межреберных мышцах по линии присоединения диафрагмы к грудной клетке. Со временем кашель становится влажным. Катаральный синдром длится около 7–10 суток, дольше всего сохраняется кашель.

Во время объективного обследования пациентов в первые дни заболевания обнаруживают гиперемия и отек лица, шеи, инъекцию сосудов белковых оболочек, влажность глаз, слезотечение, умеренный конъюнктивит. При тяжелом течении болезни наблюдается бледность кожных покровов с цианотичным оттенком (как проявление гипоксии и гипоксемии).

На слизистой оболочке нёба, дужек, задней стенке глотки – выраженная гиперемия, которая в случае тяжелого течения имеет цианотичный оттенок (вследствие расстройства циркуляции) и сопровождается выраженной инъекцией сосудов мягкого нёба. У многих больных обнаруживают зернистость мягкого нёба, реже – язычка и дужек (симптом М.И. Морозкина). Задняя стенка глотки блестящая на вид и имеет увеличенные лимфатические фолликулы. К 4 дню заболевания гиперемия слизистых оболочек уменьшается и остается лишь инъекция сосудов. На этом фоне более заметными становятся зернистость мягкого нёба и точечные кровоизлияния.

У 10–15% больных лихорадка имеет двухволновой характер, что связано с осложнениями, вызванными бактериальной микрофлорой или обострением хронических заболеваний.

Слизистая оболочка носа преимущественно гиперемирована, с цианотичным оттенком, отекая, поэтому уже с первого дня заболевания носовое дыхание затруднено, но количество выделений из носа небольшое. Могут возникать полнокровие и отек нижних отделов носа, сухость, иногда кровоточивость слизистой оболочки носа. Позднее, как уже отмечалось, появляются скудные серозные или слизистые выделения. Значительная ринорея гриппу не свойственна. Язык влажный, равномерно покрыт тонким слоем белого налета. Иногда переднешейные лимфатические узлы немного увеличиваются, но обычно лимфаденопатия не характерна.

Во время аускультации (при отсутствии осложнений) дыхание везикулярное с жестким оттенком, иногда выслушиваются единичные сухие хрипы. В случае развития первичной гриппозной пневмонии нарастает одышка, во время перкуссии легких нередко обнаруживают коробочный звук.

Со стороны сердечно-сосудистой системы обнаруживают следующие изменения: пульс чаще всего соответствует температуре тела, реже отмечают относительную брадикардию или тахикардию. Стойкая тахикардия в период разгара болезни прогностически неблагоприятна, особенно у лиц пожилого и старческого возраста с хроническими заболеваниями сердца, сосудов и органов дыхания. Чем выраженнее интоксикация, тем чаще и сильнее поражается сердечно-сосудистая система. У многих больных выслушиваются приглушенность тонов сердца, особенно при тяжелых формах гриппа. АД в период разгара заболевания имеет тенденцию к снижению.

У пациентов старшего возраста, в отличие от лиц молодого возраста, возможны жалобы на боль в области сердца, приступы стенокардии.

Изменения со стороны пищеварительного канала для гриппа не характерны. При тяжелых формах аппетит снижается вплоть до анорексии вследствие интоксикации. Язык остается влажным, покрывается белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень и селезенка не увеличены. Чаще всего наблюдаются запоры, редко может быть непродолжительный понос. За такими неправильными диагнозами, как грипп с кишечным синдромом, или кишечная форма гриппа, скрывается патология, вызванная другими возбудителями (аденовирусами, энтеровирусами, шигеллами или сальмонеллами), а временами – и действием лекарственных средств. Иногда кратковременная диарея при гриппе может быть обусловлена обострением хронических заболеваний пищеварительного канала. Эти проявления неспецифичны и связаны с изменениями тонуса вегетативной нервной системы под действием токсинов. Мнение некоторых врачей о «кишечной форме» гриппа совсем безосновательно.

Поражение ЦНС при тяжелом течении заболевания проявляется головкружением, расстройствами сна, рвотой, признаками менингизма: сильной головной болью в сочетании с бессонницей, бредом, рвотой, не приносящей облегчения, менингеальным синдромом при отсутствии воспалительных изменений в спинномозговой жидкости, кроме повышенного ее давления. У взрослых, в отличие от детей, судорожный синдром возникает редко.

При поражении периферической нервной системы имеют место локальные гиперестезии и парестезии, невралгии тройничного нерва, межреберных и других нервов. Особенно часто наблюдаются функцио-

нальные расстройства со стороны вегетативной нервной системы в виде гиперемии лица, потливости, лабильности пульса.

В случае гриппа легкой степени тяжести температура тела не превышает 38 °С и нормализуется через 2–3 дня. Симптомы общей интоксикации и катаральный синдром выражены слабо. В некоторых случаях по клинической картине такая форма мало чем отличается от ОРЗ другой этиологии.

Течение гриппа средней тяжести характеризуется повышением температуры тела до 39°С, выраженными симптомами интоксикации и поражением дыхательной системы. Лихорадка длится до 5 суток. Эта форма гриппа регистрируется наиболее часто.

Тяжелое течение гриппа проявляется быстрым развитием и значительной выраженностью интоксикации, лихорадки и катаральных признаков. Характерными являются:

- острое начало;
- высокая и продолжительная лихорадка (39–40°С) с резко выраженной интоксикацией;
- резкая слабость вплоть до полной адинамии;
- сильная головная боль и боль в мышцах, выраженная ломота в теле;
- сонливость или бессонница, головокружение;
- возможны бред, галлюцинации, потеря сознания, судороги;
- тошнота, повторная рвота;
- землистый оттенок кожных покровов;
- постоянная одышка, усиливающаяся при движении;
- положительный симптом щипка;
- появление менингеальных симптомов, симптомов энцефалита;
- частое возникновение осложнений со стороны дыхательной системы и прежде всего – вирусно-бактериальные пневмонии.

Если в течении болезни не возникает осложнений, то через 2–3 дня больной начинает выздоравливать: температура тела снижается, кашель становится более мягким, исчезают головная боль и миалгии. Общая слабость и разбитость могут сохраняться еще несколько дней и дольше. Катаральный синдром исчезает позднее.

Существуют определенные особенности клинического течения разных субтипов. Так, анализ течения последнего пандемического субтипа гриппа А Н1N1 (04/2009 Калифорния) обнаружил ряд особенностей:

1. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 5–24 года, также высокая заболеваемость характерна для детей в возрасте 0–4 года.
 2. Большинство летальных исходов зарегистрированы в возрастной группе 25–49 лет.
 3. К группам риска относятся больные бронхиальной астмой, с болезнями сердца, пациенты с сахарным диабетом и избыточной массой тела, беременные, а также лица, продолжительное время употребляющие ацетилсалициловую кислоту.
 4. У каждого четвертого больного возникают рвота и/или диарея.
 5. Чаще, чем при сезонном гриппе, возникают первичные вирусные пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДСВ) с рефрактерной гипоксемией.
- Необычность течения первичной гриппозной пневмонии (призна-



Рисунок 1
Рентгенограмма больной П. 4-й день болезни (01.12.09.)

ки выраженной интоксикации и дыхательной недостаточности в сочетании с весьма умеренно выраженным катаральным синдромом и скудностью физикальных данных) дезориентируют врача и могут быть причиной тяжелых диагностических ошибок уже на догоспитальном этапе, ведущих к поздней госпитализации и позднему назначению этиотропной и патогенетической терапии. Такая запаздывающая квалифицированная помощь обусловила необычайно высокую летальность от пандемического штамма гриппа (из числа подтвержденных случаев – до 10%). Одним из важнейших особенностей гриппозных поражений легких является выраженное несоответствие между клиническими, рентгенологическими данными и насыщения крови кислородом (сатурации), а именно: при незначительных физикальных данных в виде ослабления дыхания и непостоянных хрипов на рентгенограммах определяются признаки тотальной или субтотальной пневмонии, сатурация при этом может быть достаточно низкой (ниже 90). Типичная рентгенограмма больного с первичной гриппозной пневмонией, вызванной штаммом вируса гриппа А (H1N1) pdn2009 представлена на рис. 1.

Осложнения

Осложнения можно условно разделить по характеру возбудителя – вызванные непосредственно вирусом гриппа или вторичной микрофлорой.

К первой группе осложнений прежде всего относится токсический геморрагический отек легких, основу которого составляет ОРДСВ, а также ОНГМ, другие поражения нервной системы, почек, миокардиты и т.п.

В начальной фазе ОРДСВ происходит аккумуляция жидкости и расширение пространства в альвеоло-капиллярной мембране. Такая ситуация сразу же приводит к нарушению диффузии O_2 через этот барьер, хотя уровень диффузии CO_2 остается практически неизменным (его диффузная способность в 20–25 раз выше, чем у O_2). При дальней-

шем прогрессировании отека легких нарушается уже и диффузия CO_2 . На начальном этапе такой отек еще не выходит за пределы интерстиция и базальной мембраны альвеолоцитов и является в сущности еще интерстициальным. Несмотря на отсутствие пропотевания жидкости в альвеолы, уровень гипоксии может быть уже довольно значительным и проявляться нарастанием признаков ОДН в виде беспокойства, ощущением нехватки воздуха, одышкой. Одышка – по сути, единственный надежный субъективный и объективный критерий начинающегося отека легких, который сопровождается цианозом, хотя физикальная картина в легких скудная и характеризуется жестким дыханием, наличием сухих хрипов, незначительным диффузным ослаблением дыхания.

Следующим этапом являются пропотевание жидкости и проникновение форменных элементов крови в альвеолы. С этого момента отек становится альвеолярным, а следовательно, тяжело управляемым, со всеми присущими для него клиническими признаками.

Поражение нервной системы при гриппе, кроме ОНГМ, может проявляться арахноидитом, радикулитом, невралгией различной локализации, полиневритом. Эти осложнения чаще всего развиваются в период реконвалесценции и длятся от нескольких дней до 2–4 недель. Сосудистые расстройства могут служить причиной разнообразных изменений в миокарде – от незначительных миокардитов до инфаркта миокарда (редко). Миозиты являются редчайшим осложнением гриппа и характеризуются массивным рабдомиолизом, что сопровождается повышением уровня КФК в крови и миоглобинурией. Развитие нереспираторных осложнений обычно обусловлено иммунными механизмами, а не непосредственным цитопатическим действием вируса. Предшествующая сенсбилизация почек вирусом, его антигенами, поражения иммунными комплексами лежат в основе развития гломерулонефрита через 1–2 месяца после перенесенного гриппа.

Вторую группу осложнений представляют многочисленные вторичные заболевания, вызванные бактериальной флорой: затяжной бронхит, бронхиолит, вторичные бактериальные пневмонии, абсцесс легких, эмпиема плевры, пневмоторакс, обострение хронического бронхита и/или хронической обструктивной болезни легких. Возникновение вторичной бактериальной пневмонии обуславливают многие патогены – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и т.п. Опаснейшей является стафилококковая пневмония, которая развивается через 2–3 дня от начала заболевания и сопровождается гипоксемией, повышением уровня лейкоцитов, кровавой мокротой. Пневмония, вызванная метициллинрезистентным штаммом *S. aureus*, наиболее тяжело поддается лечению и может привести к летальному исходу на протяжении 24 ч после появления первых симптомов заболевания. Пневмонии, возбудителями которых являются *Str. pneumoniae* и *H. influenzae*, обычно развиваются через 2–3 недели после начала заболевания; они лечатся как обычные внебольничные пневмонии.

Другие респираторные осложнения гриппа:

- синуситы (гайморит, фронтит, этмоидит, сфеноидит);
- острый средний отит;
- фиброзирующий альвеолит;
- инвазивный легочный аспергиллез и др.

Развитие альвеолярного геморрагического отека легких часто происходит лавинообразно и даже при условии адекватной терапии нередко приводит к смерти больных.

Перенесенный грипп, учитывая снижение иммунологической реактивности, может вызвать обострение хронических заболеваний: туберкулеза, ревматической лихорадки, тонзиллита, холецистохолангита, пиелонефрита и т.п.

В периоде реконвалесценции длительное время сохраняются симптомы астении (общая слабость, потливость, пониженный аппетит, бессонница, повышенная утомляемость, снижение внимания). Нередко наблюдаются нарушения эмоциональной сферы (больные становятся плаксивыми, раздражительными). Неврологическая симптоматика включает нарушение чувствительности, вегетативные расстройства и миалгии. Реконвалесцентов беспокоит гиперестезия, преимущественно кистей и стоп, время от времени субфебрильное повышение температуры тела.

Отдельно следует отметить течение гриппа у беременных, что может привести к выкидышам, мертворождениям и врожденным порокам плода. Выкидыши могут возникнуть через 9–14 дней после перенесенного гриппа.

Грипп заканчивается преимущественно полным выздоровлением. В последние десятилетия смертность от гриппа не превышает 1–3 случая на 100 тысяч населения. Исключение составляют заболевания, вызванные пандемическими штаммами вируса гриппа, когда смертность из числа подтвержденных случаев возрастает до 10% и выше.

Дифференциальная диагностика

Вследствие неспецифичности клинических симптомов, массовости заболевания, «упрощающего» диагностический поиск, в широкомасштабной клинической практике приходится сталкиваться с явной гипердиагностикой гриппа, особенно в период сезонного подъема заболевания. Действительно, клиническая дифференциальная диагностика заболевания возможна лишь при среднетяжелых и тяжелых типичных формах. Сходство ведущего клинического синдрома (респираторного) наиболее затрудняет дифференциальный диагноз с другими острыми респираторными заболеваниями.

Всегда при постановке диагноза «грипп» следует основываться на следующих данных:

- эпидемический подъем заболеваемости в холодное время года;
- сочетание довольно выраженного (при типичных формах) интоксикационного синдрома (повышение температуры тела, миалгии), общемозговой симптоматики (головная боль, преимущественно в области лба, гиперестезии) с респираторными проявлениями, прежде всего в виде сухого кашля, сопровождающегося болью и саднением за грудиной;
- отсутствие выраженной ринореи и заложенности носа в первые дни болезни;
- характерная зернистость в ротоглотке;
- в гемограмме – лейкопения с лимфоцитозом, нормальная СОЭ.

Наиболее часто в клинике инфекционных болезней в первые дни болезни (до появления других характерных для того или иного заболевания симптомов) приходится проводить дифференциальный диагноз с другими респираторными вирусными инфекциями (парагриппом, адено-, риновирусной инфекцией и др.), а также корью, менингококцемией, малярией.

Парагрипп, как правило, начинается постепенно, интоксикация выражена незначительно, характерно поражение гортани, клинически

проявляющееся лающим кашлем и осиплостью голоса. Гиперемия ротоглотки неяркая, более длительное течение болезни – до двух недель.

Для аденовирусной инфекции характерны незначительный кашель, появляющийся на 3–4 день болезни, умеренный фарингит, конъюнктивит, чаще односторонний, более выраженный экссудативный компонент – выделения из носа более обильные, чем при гриппе, лихорадочный период более длительный. Также возможно увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия.

При респираторно-синтициальной инфекции ведущим является поражение нижних дыхательных путей (у детей может развиваться бронхиолит). У взрослых ведущим клиническим симптомом является бронхит, иногда с обструктивным компонентом, катаральные изменения в ротоглотке минимальные, заболевание может длиться до месяца и более.

В катаральном периоде кори главное отличие – наличие на слизистой оболочке щек пятен Коплика – точечные белесоватые участки на слегка гиперемизированном фоне. В связи с тем, что при кори поражается все трахеобронхиальное дерево, остальные клинические симптомы могут быть сходны с таковыми при гриппе. Поэтому весьма важно при всех лихорадящих состояниях, особенно если больной не совсем ясен, осматривать всю слизистую полости рта, а не только ротоглотку.

Нередко ошибочный диагноз гриппа ставят в преджелтушном периоде вирусного гепатита А. Главное отличие у взрослых – отсутствие катарального синдрома, характерного для гриппа, наличие диспептического синдрома, не характерна упорная головная боль, в крови – повышена активность аминотрансфераз.

Достаточно трудной бывает дифференциальная диагностика гриппа и лептоспироза, что обусловлено рядом похожих клинических симптомов в первые дни болезни: быстрый подъем температуры тела до фебрильных цифр, упорная головная боль, миалгии, инъекция сосудов склер и др. Здесь надо учитывать данные эпидемиологического анамнеза (купание в теплое время года в открытых водоемах), миалгии наиболее выражены в икроножных мышцах, катаральный синдром не выражен, в крови – лейкоцитоз, нейтрофиллез.

Для менингококцемии (типичное течение) характерным является появление геморрагической сыпи на спине, ягодицах, боковых поверхностях живота на фоне высокой температуры тела. Следует отметить, что первые элементы сыпи могут появляться на пальцах ног и рук, межфаланговых участках, что часто пропускается при поверхностном осмотре. Однако следует помнить, что в незначительном количестве случаев менингококцемия может протекать без сыпи (атипичное течение), здесь в дифференциальной диагностике поможет характерная гемограмма (гиперлейкоцитоз, нейтрофиллез), данные эпидемиологического анамнеза (контакт с больными, сезонный подъем заболеваемости).

Внезапное начало, озноб, головная боль, ломота в теле иногда требуют проведения дифференциального диагноза с малярией. Сейчас это приобретает особую актуальность, т.к. многие пациенты, связанные коммерческой тайной, скрывают свое пребывание в эндемическом по малярии регионе, а развитие туризма, путешествий и миграции населения увеличивает риск инфицированности плазмодием. Кроме того, неправильное применение рекомендованной химиопрофилактики

Риновирусная инфекция отличается от гриппа обильными серозными выделениями из носа на фоне незначительной интоксикации, слезотечением, отсутствием симптомов трахеобронхита.

малярии приводит к тому, что не всегда с первого раза удастся обнаружить плазмодий в крови в связи с низкой паразитемией, а типичный малярийный пароксизм (озноб, жар, пот) в начальный период заболевания отсутствует. В таких случаях решающее значение приобретают следующие клинико-лабораторные показатели: отсутствие катарального синдрома, увеличение печени и селезенки, прогрессирующая анемия, отсутствие выраженных воспалительных изменений в крови.

В заключение хочется сказать, что, пожалуй, нет ни одного лихорадящего состояния, которое не требовало бы проведения дифференциальной диагностики с гриппом. Особенно актуально это при тех болезнях, где своевременно начатое лечение спасает жизни больных – менингококцемия, малярия и, собственно, сам грипп, особенно его пандемические штаммы.

Диагностика

Клинико-эпидемиологические критерии диагноза:

- контакт с больным гриппом, наличие эпидемии в определенной местности;
- острое начало, максимальные проявления болезни в первые часы после начала заболевания;
- два ведущих синдрома – интоксикационный и катаральный, причем интоксикация возникает первой, проявления ее более интенсивные; катаральный синдром характеризуется трахеитом, зернистостью мягкого неба, язычка и дужек;
- кратковременная лихорадка – 3–5 дней.

На ЭКГ обнаруживают типичные для интоксикационного синдрома изменения: снижение и «зазубренность» зубца Р, снижение зубца Т в разных отведениях, относительное удлинение интервала Q–Т, удлинение интервала Р–Q. Описанные изменения исчезают на протяжении 1–2 недель. На рентгенограммах в начале болезни видны усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких, которые по ошибке можно диагностировать как пневмонию, поэтому при типичном течении гриппа проведение рентгенографии легких является нецелесообразным. В случае возникновения гриппозной пневмонии выделяют четыре фазы изменений в легких по тяжести и рентгенологическим данным:

- 1) сосудистое полнокровие (на рентгенограммах определяют двустороннее усиление легочного рисунка за счет расширения крупных сосудов и периваскулярного отека);
- 2) интерстициальный отек (на фоне преимущественно сосудистого компонента появляется периваскулярный отек междольковых и альвеолярных мембран);
- 3) альвеолярный отек (характеризуется просачиванием клеток крови в альвеолы). У больных возникают одышка, нарушение газообмена и КОС; гриппозная инфекция в эти сроки (5 суток болезни) может усложняться пневмонией;
- 4) диффузный альвеолярный отек (рентгенологически определяются большие зоны геморрагического отека, который занимает значительную часть легких).

На рентгенограмме при стафилококковой пневмонии обнаруживают распространенные легочные инфильтраты.

В крови больных в остром периоде определяются лейкопения с относительным лимфоцитозом, нормальным уровнем или умеренно повышенным СОЭ, в случае осложнений – лейкоцитоз, значительное увеличение СОЭ.

Специфическая диагностика. Подтвердить диагноз помогают специфические методы. Для выделения вируса материал у больного необходимо брать в ранние сроки заболевания и доставлять в вирусологическую лабораторию в охлажденном состоянии (в термосе, заполненном льдом, или портативной морозильной камере с минусовой температурой). Исследуют смывы из носа и горла, конъюнктивы, мокроту, кровь, в случае смерти больного – легочную ткань и слизистую оболочку бронхов и трахеи. Смывы берут стерильным тампоном, смоченным в изотоническом растворе натрия хлорида. Метод выделения возбудителя трудоемкий, имеет очень большое значение в начале эпидемии гриппа. Возбудитель гриппа в лаборатории культивируется на 11-дневных куриных зародышах путем заражения их в амниотическую полость, реже – на тканевых культурах почек обезьян или человеческих эмбрионов. Выделенный вирус идентифицируется в реакции нейтрализации с набором типичных сывороток. В повседневной медицинской практике вирусологические исследования не проводят вследствие трудоемкости, дороговизны и длительности исследования, однако они широко практикуются в научных исследованиях.

Возбудитель удается выделить от больного, начиная с конца инкубационного периода и до 6-го дня болезни. Широко применяемая для этих целей полимеразная цепная реакция (ПЦР) проводится для идентификации вирусного генома с определением типа и подтипа вируса гриппа в клинических образцах. Следует отметить, что, согласно позиции ВОЗ (2010 г.), отрицательный результат ПЦР-анализа не исключает, что человек может быть инфицирован вирусом гриппа А(Н1N1). Результаты следует интерпретировать с учетом имеющейся клинической и эпидемиологической информации. Образцы от пациентов, у которых результаты ПЦР-тестов отрицательны, но в отношении которых велико подозрение на инфекцию, вызванную вирусом гриппа А(Н1N1), должны быть подвергнуты дальнейшему исследованию и протестированы другими методами, такими, как культивирование вируса или серология, чтобы исключить инфекцию, вызванную вирусом гриппа А(Н1N1) свиного происхождения.

Для экспресс-диагностики гриппа чаще всего применяется реакция иммунофлюоресценции (РИФ). Для этого смывы из носоглотки обрабатывают противогриппозной сывороткой, меченной флюоресцеин-изотиоцианатом. С помощью люминесцентного микроскопа в препарате обнаруживают яркое зеленое свечение, образованное специфическим комплексом антиген-антитело. Для быстрой постановки диагноза можно использовать так называемые быстрые, или ранние, тесты, позволяющие поставить диагноз в течение 10–15 минут. Их действие основывается на принципе иммунохроматографического анализа (ИХА).

Пробы крови для серологического исследования, которое менее чувствительно, берут в острый период болезни (на 2 день) и через 1–2 недели сухим стерильным шприцем в количестве 2–3 мл. Чаще всего используют реакцию торможения гемагглютинации (РТГА), реакцию связывания комплемента (РСК). Диагностическим является нарастание титра антител в 4 раза и более.

Использовать быстрые тесты для идентификации вируса гриппа А (Н1N1) рпнд 2009 ВОЗ не рекомендует.

Лечение

Большинство больных гриппом лечат в домашних условиях. Показаниями к госпитализации являются тяжелые и осложненные формы, а также грипп, который сочетается с хроническими неспецифическими болезнями легких, бронхиальной астмой, ИБС, выраженным атеросклерозом, тяжелой гипертонической болезнью, сахарным диабетом, тиреотоксикозом, тяжелыми болезнями крови, последствиями перенесенных черепно-мозговых травм или нейроинфекций.

Во время лихорадки и на протяжении первых дней после нормализации температуры тела больному гриппом необходимо придерживаться постельного режима. Независимо от тяжести болезни показано тепло (теплая постель, грелки к ногам и т.п.). Широко используется чай с лимоном, фруктовые соки, горячие напитки из плодов калины, малины, настои из цветов липы, бузины, листьев земляники, эвкалипта, чабреца, хвоща полевого, ромашки, корня девясила, щелочные минеральные воды с молоком и т.п. С целью детоксикации количество употребляемой жидкости должно быть таким, чтобы во время болезни суточный диурез был не меньше, чем обычно, или даже превышал его.

При высоком уровне лихорадки рекомендуют физическое охлаждение: увеличение площади открытой поверхности тела, холод на голову и к магистральным сосудам шеи, подмышечным и паховым областям (на протяжении 20 минут через каждые 2 часа), влажные обертывания, протирание кожи 0,25–0,5% раствором уксуса, 50%-ным раствором спирта, включение вентилятора и др.

Жаропонижающие препараты назначают лишь при температуре 39 °С и выше и выраженных мозговых и сердечно-сосудистых расстройствах в дозе, которая снижает температуру тела лишь на 1–1,5 °С – до уровня, при котором организм больного будет более или менее удовлетворительно переносить лихорадочное состояние. Следует стремиться к постепенному снижению температуры тела. Важно помнить, что шаблонное применение этих средств при гриппе не только не оправданное, но и вредное. Температурная реакция имеет определенное компенсаторно-приспособительное значение. Она угнетает размножение вирусов, облегчает освобождение организма от возбудителя, активирует фагоцитоз и образование эндогенного интерферона, который осуществляет защиту других клеток от вируса. Показаниями к применению жаропонижающих средств следует считать не столько абсолютные цифры термометрии, сколько самочувствие больного, показатели гемодинамики, состояние нервной системы. Использование ацетилсалициловой кислоты при гриппе в большинстве стран запрещено, категорически противопоказано ее использовать и при гриппе A(H1N1) pdn 2009.

Для уменьшения проявлений фарингита назначают сосательные таблетированные или ингаляционные средства, которые не содержат антибактериальных компонентов, а также очистительное полоскание горла 2%-ным раствором натрия гидрокарбоната, настоями ромашки, шалфея, чабреца, раствором фурациллина (1:5000). Хорошо уменьшают боль за грудиной и способствуют отхождению мокроты разные отхаркивающие препараты. Заложенность носа, затруднение носового дыхания уменьшают закапыванием или распылением в носовые ходы

сосудосуживающих средств (например, оксиметазолина или ксилометазолина).

Этиотропные противовирусные лекарственные средства (химиопрепараты) подразделяют на 2 группы:

- блокаторы М2-каналов вируса гриппа А (адамантаны): амантадин, ремантадин;
- ингибиторы функции нейраминидазы вируса гриппа А и В (озельтамивир, занамивир, перамивир).

Наиболее эффективными на сегодняшний день являются ингибиторы нейраминидазы озельтамивир и занамивир. Только озельтамивир можно использовать как системное средство — по 0,075 г 2 раза в сутки на протяжении 5 дней. Применение занамивира в виде дыхательного аэрозоля по 0,005 г 2 раза в сутки имеет прежде всего экстренное профилактическое значение. Важно, что озельтамивир, как и другие этиотропные противовирусные средства, эффективен лишь в первые 2 суток, причем их эффективность прогрессирующе снижается уже с первых часов развития недуга. Согласно современным рекомендациям, противовирусное лечение нужно начинать как можно раньше (в первые 48 часов заболевания), но нельзя исключить эффективность ингибиторов нейраминидазы и через 48 часов после начала заболевания. Дискутабельным также остается вопрос об увеличении доз противовирусных препаратов. Согласно международным рекомендациям, беременность не следует считать противопоказанием к применению озельтамивира и занамивира, поскольку такие лица относятся к группе риска развития тяжелых осложнений.

Отсутствие противовирусных средств с парентеральным способом введения, которые бы подтвердили свою эффективность и были одобрены для лечения гриппа, также создает определенные трудности, особенно у лиц, которые находятся в критическом состоянии, с желудочно-кишечными кровотечениями и т.п. В наши дни ингибитор нейраминидазы вируса перамивир, который вводится внутривенно, показал свою эффективность в ограниченных исследованиях и клинических случаях. Занамивир внутривенно назначается для лечения тяжелобольных пациентов, которые имеют подозрение или подтвержденный случай стойкого к озельтамивиру случая инфекции гриппа А(Н1N1) 2009 г. В Украине перамивир и внутривенный занамивир в настоящее время не зарегистрированы.

К сожалению, и для вируса гриппа характерно развитие резистентности к ингибиторам нейраминидазы. Секвенирование генома вируса показало, что белок нейраминидазы содержит две мутации: мутацию Н275Y, которая, как известно, обеспечивает устойчивость к озельтамивиру, но не к занамивиру, и мутация I223R. Последняя сама по себе была связана с незначительной устойчивостью к озельтамивиру и перамивиру. В сравнении со штаммами, содержащими только лишь одну мутацию, «двойной мутант I223R/Н275Y» продемонстрировал гораздо более сильную устойчивость.

Последовательно развивающаяся резистентность к противовирусным препаратам (озельтамивиру, занамивиру), приведшая к смерти больного, показана на рисунке 2. В последние недели как терапия отчаяния был добавлен рибавирин (тройная терапия).

Резистентность к адаммантам вирусом гриппа быстро распространяется во всем мире с 2003–2004 гг., поэтому в настоящее время препараты этой группы не рекомендуются для противовирусного лечения или химиопрофилактики гриппа. Кроме того, они не действуют на вирусы гриппа В и С.

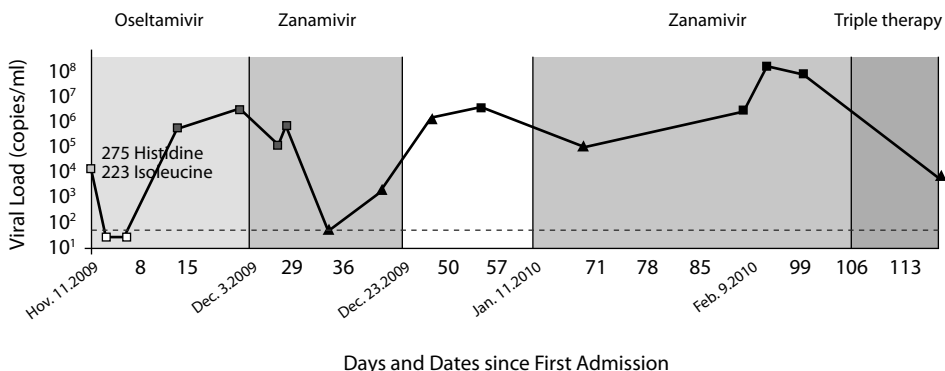


Рисунок 2
Вирусологическая нагрузка, противовирусная терапия и выявление резистентности на протяжении госпитализации пациента, инфицированного вирусом гриппа A(H1N1) pdm 09 (источник: <http://www.cdc.gov>, 2011)

Раньше при тяжелом течении гриппа и ослабленным больным вводили противогриппозный иммуноглобулин, но сейчас его применение в большинстве стран не рекомендовано вследствие сомнительной эффективности и риска возникновения разных иммунных реакций.

На практике при гриппе нередко злоупотребляют антибиотиками. Вместе с тем они имеют четкие клинические показания к применению: 1) очень тяжелое течение гриппа (гипертоксическая форма с проявлениями энцефалита, начинающаяся гриппозная пневмония); 2) грипп у детей первых 2 лет жизни, беременных, резко ослабленных, лиц пожилого и старческого возраста; 3) бактериальные осложнения; 4) тяжелые сопутствующие хронические заболевания, которые могут обостриться в результате гриппа. В остальных случаях антибиотики противопоказаны, так как они усиливают алергизацию организма, угнетают образование противогриппозных антител, увеличивают частоту разных осложнений.

Чаще всего применяются цефалоспорины 4-го поколения (цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон, цефепим и т.п.), комбинации аминопенициллинов или цефалоспоринов с ингибиторами бета-лактамаз (амоксциллин с клавулановой кислотой или сульбактамом, ампициллин с сульбактамом, цефоперазон с сульбактамом), карбапенемы (меропенем, дорипенем и т.п.), аминогликозиды 3-го поколения (нетилмицин, амикацин), а также макролиды (рокситромицин, мидекамицин). При пневмониях, вызванных метициллинрезистентным стафилококком, применяется ванкомицин или линезолид, которые полностью лишены перекрестной резистентности с другими антибиотиками. Препаратами выбора могут быть «респираторные» фторхинолоны (гатифлоксацин, левофлоксацин, гемифлоксацин, моксифлоксацин), которые имеют высокую антибактериальную активность и широкий спектр действия, в том числе на полирезистентные грамотрицательные и грамположительные бактерии.

При развитии отека легких в условиях реанимации или отделения интенсивной терапии проводится патогенетическая противоотечная, ангиопротекторная и антигипоксическая терапия согласно соответствующим рекомендациям и протоколам.

Профилактика

Важным мероприятием предотвращения распространения гриппа является раннее выявление больного, его изоляция в домашних условиях, в изоляторе общежития, интерната или госпитализация. В первую очередь нужно позаботиться об изоляции больного от здоровых лиц, особенно детей младшего возраста. В период эпидемии нередко возникает потребность в развертывании временных стационаров для больных гриппом. Их целесообразно открыть на базе лечебных учреждений, которые имеют рентгеновское оборудование и клиническую лабораторию.

Для дезинфекции помещения, где находится больной, нужно применять препараты хлора, УФО. Использованные больными посуда, постельное белье, носовые платочки, полотенца кипятят. Лица, которые ухаживают за больным, должны пользоваться марлевыми масками из 4–6 слоев.

В период повышенной заболеваемости запрещается проведение детских массовых мероприятий, прерываются школьные занятия. В лечебных учреждениях вводится карантин. Работники лечебных, детских и торговых учреждений, домов престарелых и транспорта должны надевать марлевые маски.

Для экстренной профилактики гриппа после контакта с больным подтвержденным гриппом применяются те же противовирусные препараты, что и с лечебной целью, но в меньшей дозировке. Озелтамивир применяется по 0,075 г в сутки на протяжении 5 дней. Применять ингибиторы нейраминидазы для массовой профилактики ВОЗ не рекомендует вследствие возможного формирования резистентности вирусов гриппа к этим препаратам, уместна лишь постконтактная профилактика. Лейкоцитарный интерферон вводят в носовые ходы по 5 капель 2–3 раза в сутки.

В настоящее время для специфической профилактики гриппа применяются инактивированные гриппозные вакцины – препараты, которые содержат антигены вирусов гриппа актуальных подтипов А/Н1N1 и А/Н3N2 и типа В, которые сейчас циркулируют и служат причиной заболеваемости гриппом в мире. По прогнозам ВОЗ, циркуляция именно этих возбудителей будет продолжаться и в ближайшие годы. Используют три вида инактивированных гриппозных вакцин: цельновирионные, сплит-вакцины и субъединичные вакцины. Цельновирионная вакцина содержит инактивированные высокоочищенные неразрушенные (целые) вирионы вируса гриппа, сплит-вакцина – разрушенные инактивированные вирионы вируса гриппа (в ее состав входят все вирионные белки вируса, не только поверхностные, но и внутренние антигены). В результате высокой степени очистки в ней отсутствуют вирусные липиды и белки куриного зародыша. Субъединичная вакцина состоит лишь из двух поверхностных вирусных белков – Н и N, которые являются важнейшими для индукции иммунного ответа против гриппа. Остальные белки вириона и куриного зародыша удаляются во время очистки. Из перечисленных препаратов цельновирионная вакцина несколько более реактогенна, особенно для детей раннего возраста, субъединичные вакцины менее реактогенны.

Развитие иммунитета начинается со 2 дня после прививки, достигает максимума на 30 день и длится всего 6–12 месяцев, поэтому требует ежегодного введения вакцины. Профилактическая эффективность – 70–90 %.

Противопоказания к вакцинации от гриппа:

- острое заболевание или обострение хронического заболевания в день прививки;
- аллергия на белок куриных яиц;
- аллергические реакции на другие компоненты препарата;
- тяжелые аллергические реакции на предыдущую прививку конкретным препаратом.

Первичная неспецифическая профилактика направлена на предотвращение попадания вируса в организм и на усиление неспецифического иммунного ответа во избежание развития заболевания. Во время эпидемий необходимо избегать больших собраний, сосредоточений людей на работе и, если возможно, находиться дома. Рекомендуется тщательно и довольно часто мыть руки с мылом или дезинфекционными растворами на спиртовой основе.

Поступила в редакцию 07.05.2013 г.

Контакты:

e-mail: suinf@mail.ru