

Деякі питання щодо грипу в Україні

For citation: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(5):274-283. doi: 10.22141/2312-413x.7.5.2019.183708

Резюме. У статті наведені дані стосовно актуальності гострих респіраторних захворювань, грипу, клінічних проявів, ускладнень, протівірусної терапії.

Ключові слова: гострі респіраторні захворювання; грип; захворюваність; протівірусні препарати

Вступ

Гострі респіраторні вірусні захворювання (ГРВІ), грип належать до найбільш поширених інфекційних захворювань. Їх актуальність обумовлена рівнем захворюваності, розвитком різноманітних ускладнень, у тому числі швидким розвитком невідкладних станів (ДВЗ-синдрому, респіраторного дистрес-синдрому (РДС), тяжких геморагічних пневмоній, інфекційно-токсичного шоку).

Динаміка визначення вірусів грипу у 2018–2019 рр. у зразках матеріалу за типами й субтипами за даними Центру громадського здоров'я від 07.06.2019 (недозорні джерела, потижново) подана на рис. 1 [1].

З рис. 1 видно, що в епідемічному процесі абсолютно домінували циркулюючі віруси грипу типу А: на початку сезону переважав А(Н1)рdm09 із послідовним приєднанням до циркуляції вірусів грипу типу А(Н3). У той же час слід враховувати й те, що крім вірусів грипу також циркулюють і інші віруси, і часто захворювання викликають їх асоціації.

В епідемічному процесі грипу та ГРВІ був двохвильовим і характеризувався середньою інтенсивністю й регіональним поширенням. Циркуляція вірусів грипу була зареєстрована на 46-му тижні 2018 року (12–18 листопада) у Дніпропетровській і Кіровоградській областях. З кінця листопада почалась інтенсифікація епідемічного процесу грипу в Житомирській, Київській і Харківській областях. Під час епідемічних підйомів інтенсивні показники захворюваності на грип і ГРВІ

перевищували епідемічні пороги в різні періоди на територіях 17 областей. Найбільш значні підйоми спостерігались на 51-му тижні в Сумській (38,2 %), Хмельницькій (32,7 %) областях; на 3-му тижні — в Чернігівській (52 %); на 5-му тижні — у Чернівецькій (53,9 %). У період підвищення захворюваності спостерігалось також і збільшення кількості померлих. За останній епідемічний сезон померли 64 особи, з них дітей віком до 17 років — 18,7 %, дорослих — 81,3 %, з яких 32,8 % осіб були працездатного віку — 27–50 років. Найбільша кількість летальних випадків зареєстрована в Кіровоградській (10 вип.) і Львівській (10 вип.) областях. Серед померлих 26,6 % мали серцево-судинну патологію, 9,4 % — цукровий діабет, 9,4 % — хронічні хвороби легень, 6,3 % — надлишкову (понад 20 %) масу тіла. У 28,1 % померлих були зареєстровані два та більше супутні захворювання.

Коливання рівня захворюваності за минулі роки за даними Центру громадського здоров'я від 07.06.2019 подано на рис. 2 [1].

У період з 1 жовтня 2018 року по 19 травня 2019 року в Україні було зареєстровано 5,4 млн випадків захворювань на грип і ГРВІ, рівень захворюваності — 13827,9 на 100 тис. населення, що на 5,6 % менше за рівень аналогічного періоду минулого сезону. Найвищий відсоток захворілих на грип і ГРВІ у Київській області (перехворіло 23,8 %), найнижчий — у Харківській області (7,4 %). З урахуванням інформації, поданої на рис. 2, варто звернути увагу на нижчі коливання інтенсивних показників у 2018–2019 рр. порівняно з минулими сезонами,

що змушує задуматись, з урахуванням тривалості імунітету після грипу та ГРВІ, стосовно того, що в наступному сезоні слід очікувати більшого зростання рівня захворюваності з огляду на те, що до епідпроцесу приєдналась циркуляція вірусів грипу типу А(Н3). Тим більше що, за даними Центру громадського здоров'я, традиційно спостерігається низький рівень охоплення щепленням. З початку сезону 2017–2018 років вакциновано всього 161 543 особи (0,4 % від загальної кількості населення України), частка дітей серед щеплених становить 24,0 %. Обсяг вакцинації варіює в регіонах від 0,1 до 1,2 % (медіана 0,3 %). Найвищий рівень покриття вакцинацією населення спостерігається в місті Києві, а найнижчий — у Донецькій області [1].

На даний час, за даними ВООЗ, у низці країн світу (у Європі, деяких країнах Африки (де знаходяться українські миротворці), Південно-Східної Азії) також переважно циркулюють віруси грипу типу H1N1pdm09, А(Н3), В [2, 3].

Метою цієї роботи напередодні грипу в сезон 2019–2020 рр. було провести аналіз літературних даних щодо особливостей перебігу грипу, клінічних проявів, ускладнень, лікування, існуючих рекомендацій.

Результати та обговорення

Стосовно сприйнятливості до грипу відомо: 5–10 % осіб на грип не хворіють взагалі; 17 % — дуже сприйнятливі (особи, які мають хронічні захворювання); 19 % — короткочасно добре захищені (щеплені або нещодавно перехворіли); 54 % мають тривалий захист (декілька разів перехворіли на грип).

Джерелом ГРВІ, грипу є хворі й вірусносії. При грипі вірус виділяють до 14 днів; при риновірусній інфекції — 3–7 днів, при аденовірусній інфекції — до 22–25 днів. У більшості людей пік виділення вірусу грипу з верхніх дихальних шляхів припадає на перші 1–2 дні після початку захворювання й знижується до невизначених рівнів протягом тижня [4–6].

Клініка сезонного грипу. Сезонні вірусні інфекції грипу А або В можуть викликати широкий спектр проявів: від безсимптомної інфекції, неускладненого захворювання з лихоманкою або без неї до розвитку ускладнень, що можуть призвести до тяжкого перебігу захворювання. Протягом 2010–2016 років сезонна частота симптоматичного грипу серед усіх вікових груп у США становила приблизно 8 % і варіювала від 3 до 11 %. Більшість людей одужують від грипу без наслідків, але вважається, що деякі люди схильні до підвищеного ризику тяжкого й смертельного грипу, зокрема діти віком до 5 років (але особливо < 2 років), дорослі віком \geq 65 років, вагітні й жінки після пологів, особи з деякими хронічними захворюваннями, включно з легеневиими, серцевими й метаболічними, особи з імуносупресією, люди із сильним ожирінням, мешканці будинків для осіб похилого віку. Характерний раптовий початок, виражені симптоми інтоксикації вже з

перших годин (озноб, головний біль, запаморочення, біль при рухах очних яблук, наростаюча слабкість, біль у суглобах і м'язах, анорексія), висока лихоманка (до 38,5–40 °С), гіперемія шкіри і одутлість обличчя, склерит, кон'юнктивіт, можливий ціаноз губ, геморагічний синдром (носові кровотечі, іноді рясні, повторні, тривалі), петехії на шкірі й слизових оболонках. Катаральний синдром приєднується на тлі ознак токсикозу через кілька годин/добу (трахеїт — садіння за грудниною, сухий кашель; риніт, як правило, без ринореї). Тривалість лихоманкового періоду при неускладненому грипі не перевищує 5 днів.

При грипі спостерігаються різноманітні ознаки й симптоми, які можуть варіювати залежно від віку, основного хронічного захворювання, ускладнень, імунного статусу хазяїна й типу вірусу грипу або підтипу вірусу грипу А. Так, при грипі можливий гострий початок респіраторних і системних ознак і симптомів, з лихоманкою або без неї. Лихоманка може залежати від віку: тільки висока температура може бути єдиною ознакою в немовлят і дітей молодшого віку; лихоманка може бути відсутньою або незначно вираженою в дітей і літніх людей. Спостерігається зміна шлунково-кишкових симптомів із віком: діарея частіше зустрічається в немовлят, дітей молодшого віку й дітей шкільного віку; біль у животі може бути в дітей шкільного віку; блювання може бути в дорослих. Лихоманка, закладеність носа, ринорея і діарея можуть спостерігатися в немовлят і дітей молодшого віку.

Різкий початок захворювання з лихоманки з кашлем є найбільш значним прогностичним фактором неускладненого грипу в дорослих амбулаторних хворих із чутливістю > 70 % протягом сезону грипу. Дослідження в США встановило, що найкраща прогностична модель щодо виявлення грипу для будь-якого віку складалася з кашлем, лихоманки, ринореї і міалгії. У проспективному систематичному вибірковому дослідженні лихоманка (температура \geq 38 °С) і кашель були значною мірою пов'язані з полімеразною ланцюговою реакцією зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР; RT-PCR) при обстеженні на грип. Проспективне дослідження дорослих віком 28–50 років протягом двох сезонів грипу на Тайвані показало, що лихоманка і кашель мали кращу чутливість (86 %), тоді як лихоманка, кашель і чхання мали кращу специфічність (77 %) щодо грипу. У ретроспективному дослідженні клінічних предикторів грипу в госпіталізованих пацієнтів лихоманка з кашлем або болем у горлі мала чутливість 43 % для пацієнтів без астми і тільки 21 % — для пацієнтів з астмою. У проспективному дослідженні > 500 пацієнтів із грипом в Північній Кароліні повідомлялося, що пацієнти відділення невідкладної допомоги зазвичай повідомляли про кашель, закладеність носа, лихоманку, втому/нездужання, головний біль, поганий апетит, біль у горлі й міалгії/болі в м'язах, госпіталізовані пацієнти повідомляли також про задишку і хрип.

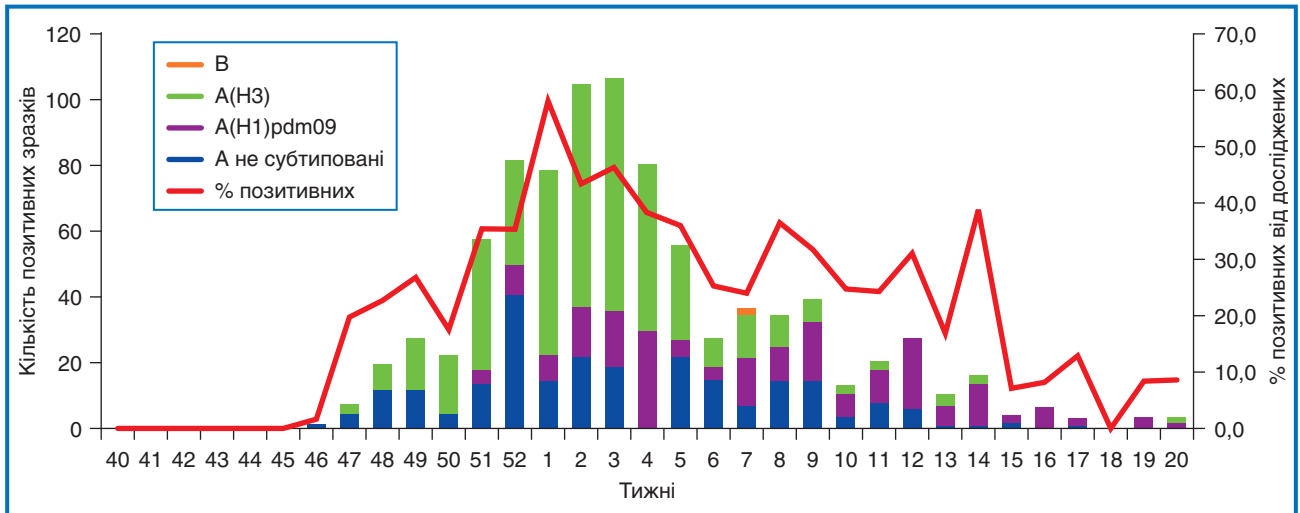


Рисунок 1. Динаміка визначення вірусів грипу у 2018–2019 рр. [1]

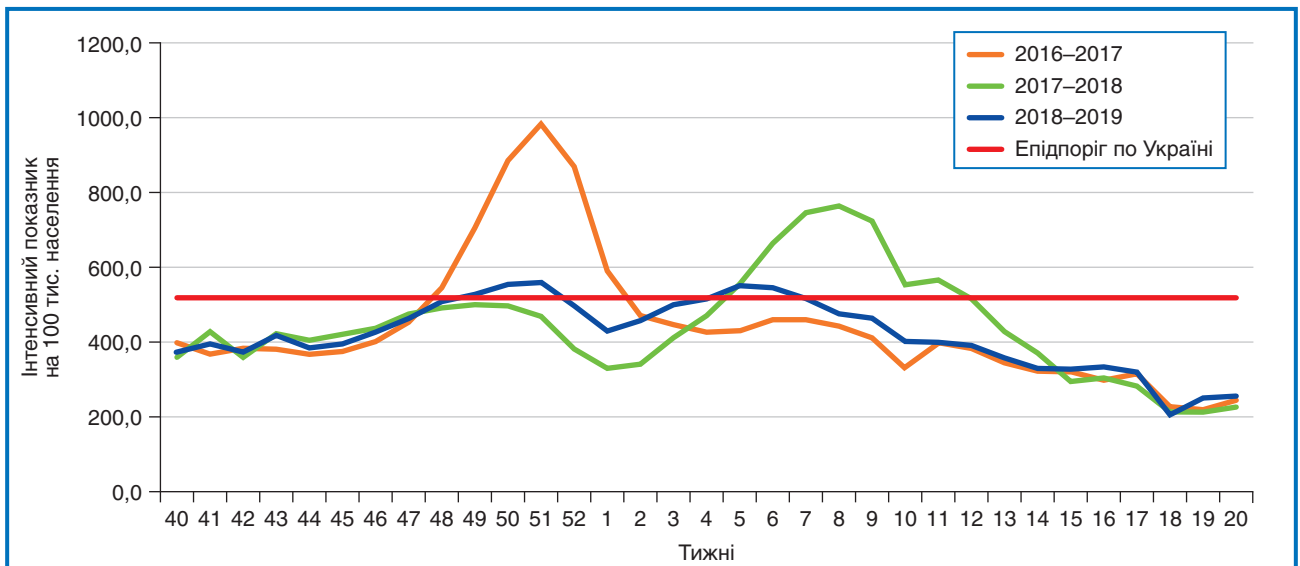


Рисунок 2. Коливання рівня захворюваності на грип і ГРВІ у 2016–2019 рр. [1]



Рисунок 3. Петехіальна висипка у хворого на грип

Клінічні прояви *каліфорнійського грипу* суттєво не відрізняються від проявів грипу, спричиненого іншими сероварами й типами. Інкубаційний період — від 1 до 7 днів; гострий початок з підвищенням температури тіла до 38 °С, інколи захворювання може перебігати без підвищення температури; скарги на кашель, біль, першіння, дертя в горлі, головний біль; сухий кашель, біль за грудниною; ускладнене дихання (з 1-ї доби хвороби). При огляді: фарингіт, міалгії, ускладнене дихання, часто спостерігаються гастроентерологічні симптоми (біль у животі, нудота, блювання, діарея). Захворювання швидко ускладнюється пневмонією (вірусною або вірусно-бактеріальною). Розвивається геморагічний набряк легень на тлі вираженої загальної інтоксикації і симптомів ураження верхніх дихальних шляхів; на тлі лише симптомів загальної інтоксикації (зміни в легенях уже з 2-ї доби хвороби). Він проявляється: гострою дихальною недостатністю (задишка, ціаноз), кашлем із кров'янистим мокротинням, поширеними вологи ми хрипами, вираженою загальною слабкістю. Наявність гнійного вмісту в мокротинні, лейкоцитоз свідчать про приєднання вторинної бактеріальної мікрофлори. При тяжкому перебігу швидко розвивається дихальна недостатність. У загальному аналізі крові — лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Частота реєстрації симптомів, синдромів, скарг при свинячому грипі така: висока лихоманка (97 %); кашель (94 %); біль у горлі (50 %); головний біль (47 %); прискорене дихання (41 %); біль у м'язах (35 %); кон'юнктивіт (9 %); нудота, блювання (18 %); діарея (12 %). За іншими даними, при цьому грипі реєструються: інтоксикаційний синдром (підвищення температури тіла (82 %), біль у м'язах, ломота в суглобах (48 %), головний біль (47 %)); катарально-респіраторний синдром (кашель (98 %), задишка (51 %), біль у горлі (50 %), фарингіт (39 %), нежить (33 %), лихоманка в поєднанні з кашлем і трахеїтом (81 %), рентгенологічні зміни (мультифокальні зміни (27 %), уніфокальні зміни (18 %), без патологічних змін (50 %), плевральний випіт (4 %)); астеновегетативний (слабкість (59 %)); диспептичний (нудота, блювання (18 %), діарея (13 %)).

У хворих на грип В вірогідно частіше реєструються: озноб; різь в очах при погляді на світло; слюзотеча; нежить і першіння в горлі. Клінічними особливостями сучасного перебігу грипу В є: як правило, поступовий початок; середньотяжкий перебіг; розвиток ускладнень із переважним ураженням лор-органів.

Ознаки й симптоми прогресуючого перебігу грипу:

1. Ознаки й симптоми, що свідчать про погіршення постачання організму киснем або серцево-легеневу недостатність:

— задишка (при русі або в стані спокою), утруднене дихання, блідість або синюшність шкіри, губ, мочок вух, пальців, кров'яниста або забарвлена мокрота, біль у грудях і знижений кров'яний тиск;

— у дітей — часте або утруднене дихання;

— гіпоксія, що визначається за показаннями пульсоксиметра.

2. Ознаки й симптоми, що свідчать про ускладнення з боку центральної нервової системи: змінений психічний стан, несвідомий стан, сонливість або труднощі з пробудженням і періодичні або постійні конвульсії (судоми), сплутаність свідомості, виражена слабкість або параліч, порушення чутливості та ін.

3. Підтвердження наявності стійкої реплікації вірусу або вторинної бактеріальної інфекції базуються на результатах лабораторних досліджень або клінічних ознаках (збереження постійної високої температури тіла та інших симптомів понад 3 дні).

4. Тяжке зневоднення, що виявляється в зниженій активності, запамороченні, зниженому діурезі й млявості.

Група ризику ускладненого перебігу: нещеплені діти віком 12–24 місяці; пацієнти з астмою або іншими хронічними хворобами легень (кістозний фіброз у дітей або хронічна обструктивна хвороба легень у дорослих); особи з хронічними хворобами серця; особи, які мають ознаки імунної дисфункції або імунодефіцитного стану будь-якої етіології (у тому числі ВІЛ-інфіковані) або отримують імуносупресивну терапію; онкохворі; пацієнти із серпоподібноклітинною анемією та іншими гемоглобінопатіями; пацієнти з хворобами, що потребують тривалого лікування ацетилсаліциловою кислотою (ревматоїдний артрит або хвороба Кавасаки); пацієнти із хронічними метаболічними хворобами (цукровий діабет, ожиріння); особи з хронічними хворобами нирок, хронічними хворобами печінки, певними неврологічними хворобами (у тому числі з нервово-м'язовими, нейрокогнітивними хворобами й епілепсією, але без включення аутизму); вагітні й породілі (упродовж 14 днів після пологів); дорослі віком > 65 років; соціально незахищений прошарок населення; мешканці будь-якого віку будинків для інвалідів або інших закладів тривалого догляду, гуртожитків тощо.

Ознаки ускладнень при грипі, при яких необхідна термінова медична допомога: на один або кілька днів температура тіла знизилася до 37–37,5 °С і потім піднялася до 38 °С і вище (ознака вторинної інфекції); поява ускладнень з боку дихання (задишка), особливо в дітей, критичний стан — людина може дихати тільки нахилившись вперед; при кашлі — біль у ділянці бічних ребер (праворуч і ліворуч корпусу); відкашлювання мокротиння рожевого кольору (з розчищеною кров'ю); втрата свідомості; висока температура не знижується після трьох прийомів різних препаратів послідовно з урахуванням часу дії цих ліків; фебрильні судоми реєструються зазвичай у дітей до 5 років.

Ускладнення грипу А(H1N1) — Каліфорнія: найчастіше ускладнення й причина летального кінця — *тотальна одно- або двобічна пневмонія з геморагічним компонентом* (без набряку легень), тяжкий

респіраторний синдром (гостра дихальна недостатність 3–4-го ступенів), *нефрит* (часто некротичний) із нирковою недостатністю розвивається в більш пізні строки хвороби (у багатьох тяжких хворих не встигає розвинути), *серцево-судинні й геморагічні ускладнення, імунodefіцитні порушення* (абсолютна лімфопенія 1,0 г/л, коли бажана консультація клінічного імунолога). *Менш характерні ускладнення: отоларингологічні* — отити, синусити, гайморити, фронтити — показана консультація лікаря-отоларинголога, *неврологічні* — серозні й серозно-бактеріальні менінгіти, енцефаліти; *печінкова недостатність* — досить рідко, менш характерна для грипу [5–7].

Грипозна пневмонія — одне з найтяжчих ускладнень при грипі, що може розвинути дуже швидко, і навіть з летальним кінцем. Первинна вірусна пневмонія розвивається в перші 24–72 год від початку хвороби (в 1-шу — 3-тю добу перебігає як гострий геморагічний токсичний набряк легень, з 4–6-го дня — як полісегментарна, найчастіше двобічна пневмонія, в основі якої лежить гострий РДС).

Клінічна картина грипозної пневмонії: гострий початок з ознобом, швидким підвищенням температури тіла, наростанням інтоксикації (лихоманки, різкої слабості, міалгії) і задишки. Кашель непродуктивний, стає болісним, іноді з невеликою кількістю мокротиння, мокротою рожевого кольору й прожилками крові в ній. Має місце задишка, можуть бути плевральні болі, болі в грудях при вдиху. Поява кашлю посилює тяжке відчуття задишки, зростає дифузний ціаноз. При аускультатії на початкових етапах дихання ослаблене, можлива крепітація або розсіяні сухі хрипи. Надалі хрипи поширюються на всі відділи легень, у термінальній стадії хрипи практично не вислуховуються, дихання є значно послабленим при вираженому тахіпноє.

Головними ознаками тяжкої пневмонії є: порушення свідомості, виражена задишка з дифузним ціанозом, виділення значної кількості кров'янистого мокротиння, велика кількість вологих хрипів в обох легенях.

До проявів гострої дихальної недостатності (число дихальних екскурсій перевищує 30 і більше за хвилину, в акті дихання бере участь допоміжна мускулатура грудної клітки й черевного пресу, сатурація кисню нижче від 90 %) можливе приєднання поліорганної недостатності.

Пневмонія при грипі А(H1N1) — Каліфорнія (свинячий). У більшості випадків виражений інтоксикаційний синдром (загальна слабкість, виражена лихоманка з підвищенням температури до 38–40 °С, сухий непродуктивний кашель, задишка, головний біль, міалгія), нерідко катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів мало виражені або можуть бути відсутніми; в окремих випадках захворювання може мати тяжкий перебіг з розвитком вогнищевих і дифузних змін у легеневій тканині, швидким прогресуванням дихальної недостатності після короткого продромального періоду. Інфільтрація набуває

зливного характеру, множинної полісегментарної локалізації. Відмінними характеристиками вірус-індукованої пневмонії є тотальне ураження легеневої тканини з геморагічним просяканням і прогресуючим наростанням гострої дихальної недостатності як за клінічними ознаками, так і за показниками газового складу крові. Перебіг ускладнюється гострим РДС або бактеріальною інфекцією з розвитком інфекційно-токсичного, септичного шоку. Інтервал між першими респіраторними симптомами й ознаками залучення в процес паренхіми легень становить понад 5–6 діб. Тяжкість перебігу також обумовлена наростанням дихальної недостатності й приєднанням поліорганної недостатності.

При приєднанні до грипу вторинної бактеріальної пневмонії (у більшості випадків на пізніх стадіях — на другому тижні хвороби, після нормалізації температури) покращання змінюється загостренням хвороби й розвивається друга хвиля захворювання. Найчастіше викликається паличкою інфлюєнції, стафілококами. Вторинна бактеріальна пневмонія, спричинена стійким до метициліну *S.aureus* (MRSA), стає все більш поширеною і частіше зустрічається при летальних наслідках, пов'язаних із грипом у дітей. Може виникнути інвазивна бактеріальна коінфекція (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* та ін.).

При неускладненому грипі кількість лейкоцитів залишається в межах норми. При первинній вірусній пневмонії з першого дня — лейкопенія, лімфоцити в перші 4 дні хвороби зменшуються, надалі лімфопенія зникає. Тенденція до помірної анемії. Надалі — паличкоядерний зсув на фоні лейкоцитозу, підвищення швидкості осідання еритроцитів, особливо при приєднанні бактеріальної інфекції. Прокальцитонін у хворих на свинячий грип із гострофазових показників при ускладненому й неускладненому грипі перевершує С-реактивний білок як маркер вторинної бактеріальної пневмонії [8].

По рентгенограмі: поширена (тотальна) однобічна або двобічна пневмонія (найчастіше з 5-го дня захворювання).

Пізнє звернення (після 4–5 днів хвороби) призводить до необоротних змін у легенях з потребою в оксигенації, проведенні штучної вентиляції легень.

Тяжкі форми грипозної пневмонії А(H1N1) частіше зустрічаються в групі високого ризику: у вагітних у третьому триместрі й жінок у перші два тижні післяпологового періоду; дітей, молодших за п'ять років; людей із цукровим діабетом, бронхіальною астмою, хворобами серця, нирок, імунної системи, з нервово-м'язовими захворюваннями, ожирінням.

Берлінські критерії гострого РДС (The ARDS Definition Task Force, 2012):

1. Виникнення синдрому (поява нових симптомів або погіршення існуючих симптомів ураження легень) в межах одного тижня від моменту дії відомого причинного фактора.

2. Двобічні затемнення, що не можуть бути пояснені випотом, ателектазом, вузлами.

3. Порушення оксигенації (гіпоксемія):

— легке: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ при позитивному тиску в кінці видиху (ПТКВ) ≥ 5 см вод.ст.;

— помірне: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ при ПТКВ ≥ 5 см вод.ст.;

— тяжке: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ при ПТКВ ≥ 5 см вод.ст.

4. Дихальна недостатність, що не може бути пояснена серцевою недостатністю чи перенавантаженням рідиною. Потребує додаткових досліджень (ехокардіографії) для виключення гідростатичного набряку, якщо факторів ризику немає.

Ступінь тяжкості пневмонії залежно від вираженості клінічних проявів

При *легкому ступені* слабо виражені ознаки інтоксикації, температура тіла до 38°C , частота дихання (ЧД) до 25 рухів, немає порушення свідомості, нормальний артеріальний тиск, незначний нейтрофільний лейкоцитоз, немає ознак анемії, тромбоцитопенії.

При *середньому ступені* помірно виражені ознаки інтоксикації, температура тіла вище від 38°C , ЧД 25–30, частота серцевих скорочень (ЧСС) — до 100 ударів за хвилину, деяке зниження артеріального тиску, збільшення кількості лейкоцитів у загальному аналізі крові зі зсувом формули вліво.

При *тяжкому стані* яскраво виражені ознаки інтоксикації з температурою тіла вище від 39°C , ЧД > 30 , ЧСС понад 100 ударів, порушення рівня свідомості з маренням, сильне зниження артеріального тиску, прояви дихальної недостатності, виражений лейкоцитоз, морфологічні зміни нейтрофілів (зернистість), можливе зниження числа лейкоцитів, але з вираженим зсувом у лейкоформулі вліво.

Грипозна пневмонія відрізняється від аденовірусної різко вираженими ознаками інтоксикації, колапсом і відсутністю або незначними проявами синдромів фарингіту або фарингокон'юнктивіту.

Обстеження на грип рекомендується проводити: пацієнтам із високим ризиком, включно з особами з ослабленим імунітетом, які страждають від грипоподібного захворювання, пневмонії або неспецифічних респіраторних захворювань (кашель без лихоманки); хворим із гострими респіраторними симптомами з лихоманкою або без неї, із загостренням хронічних захворювань (астми, хронічної обструктивної хвороби легень, серцевої недостатності) або відомими ускладненнями грипу (пневмонія), якщо результат тестування вплине на клінічне ведення; також можливе проведення тестування на грип у пацієнтів, які не піддаються високому ризику ускладнень грипу, але мають грипоподібні захворювання, пневмонію або неспецифічне респіраторне захворювання (наприклад, кашель без лихоманки) і які можуть бути виписані додому, якщо результати можуть вплинути на прийняття рішень про лікування або скорочення використання непотрібних антибіотиків, подальше діагностичне тестування й час перебування у відділенні невідкладної допомоги, на рішення щодо протівірусного лікування або хіміопрофілактики (у родинах). Також обстеження на грип під час низької активності грипу без будь-якого зв'язку зі спалахом грипу пропонується в таких випадках: у пацієнтів із гострими респіраторними симптомами з лихоманкою або без неї, особливо в пацієнтів з ослабленим імунітетом і пацієнтів з високим ризиком.

Для діагностики грипу слід надавати перевагу використанню швидких молекулярних аналізів (тести на ампліфікацію нуклеїнових кислот) порівняно зі швидкими діагностичними тестами на грип (RIDT) в амбулаторних умовах; полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією або інших молекулярних аналізів порівняно з іншими тестами на грип у госпіталізованих пацієнтів; мультиплексних RT-PCR-аналізів для виявлення респіраторних патогенів, включно з вірусами гри-

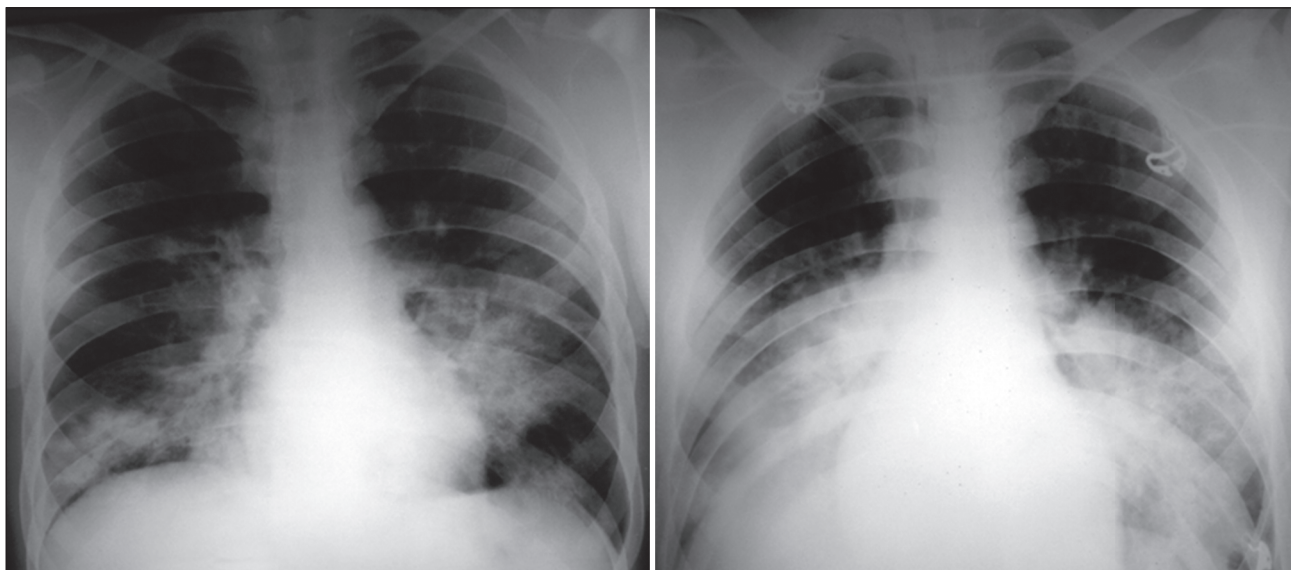


Рисунок 4. Пізня вірусно-бактеріальна пневмонія

пу, у госпіталізованих пацієнтів з ослабленим імунітетом; слід розглядати можливість використання мультиплексних аналізів ЗТ-ПЛР для виявлення респіраторних патогенних мікроорганізмів, включно з вірусами грипу, у госпіталізованих пацієнтів з ослабленим імунітетом, якщо це може вплинути на лікування (допомога в прийнятті когортних рішень, скорочення тестування або зменшення використання антибіотиків). Не слід використовувати реакцію імунофлуоресценції для виявлення антигену вірусу грипу в госпіталізованих пацієнтів, за винятком випадків, коли більш чутливі молекулярні аналізи недоступні. Слід провести повторне тестування за допомогою ЗТ-ПЛР або інших молекулярних аналізів, щоб підтвердити негативний результат імунофлуоресцентного тесту. Клініцистам не слід використовувати RIDT у госпіталізованих пацієнтів, за винятком випадків, коли більш чутливі молекулярні аналізи недоступні, слід проводити подальше тестування за допомогою RT-PCR або інших молекулярних аналізів для підтвердження негативних результатів RIDT. Клініцистам не слід використовувати вірусну культуру для початкової або первинної діагностики грипу, оскільки результати не будуть вчасно надані, але можна розглядати вірусну культуру для підтвердження негативних результатів тесту від RIDT і імунофлуоресценції. Не слід використовувати серологічне тестування для діагностики грипу, оскільки результати одного зразка сироватки не можуть бути надійно витлумачені, і для проведення серологічного тестування необхідний збір парних сироваток з інтервалом у 2–3 тижні. У табл. 1 наведені дані щодо діагностичних тестів на грип.

Показання для термінової госпіталізації:

- частота дихання > 30/хв;
- частота серцевих скорочень > 130 уд/хв;

- систолічний артеріальний тиск < 90 мм рт.ст. або діастолічний артеріальний тиск < 60 мм рт.ст. (якщо це не є нормою для даного пацієнта);

- сатурація кисню < 92 % або центральний ціаноз (якщо особа не має хронічної гіпоксії в анамнезі);

- пікова об'ємна швидкість видиху < 33 % належної кількості повітря;

- змінений стан свідомості; дихальна недостатність ≥ II ст.;

- температура тіла ≥ 38,5 °С і не піддається корекції лікарськими засобами;

- пацієнт віком ≥ 65 років.

Противірусна терапія. Лікарям слід якомога швидше почати противірусне лікування дорослих і дітей із зареєстрованим або підозрюваним грипом, незалежно від даних щодо вакцинації проти грипу, які відповідають наступним критеріям: 1) хворі будь-якого віку, які госпіталізовані з грипом, незалежно від тривалості захворювання до госпіталізації; 2) амбулаторні пацієнти будь-якого віку з тяжким або прогресуючим захворюванням, незалежно від тривалості захворювання; 3) амбулаторні хворі з високим ризиком ускладнень від грипу, у тому числі з хронічними захворюваннями й ослабленим імунітетом; 4) діти віком до 2 років і дорослі ≥ 65 років; 5) вагітні жінки й жінки протягом 2 тижнів після пологів.

Можливе противірусне лікування дорослих і дітей, які не схильні до високого ризику ускладнень грипу, з документованим або підозрюваним грипом, незалежно від даних щодо вакцинації проти грипу: амбулаторних хворих із початком хвороби ≤ 2 днів до звернення; амбулаторних хворих, які є контактами в родині з особами, схильними до високого ризику розвитку ускладнень від грипу, особливо із серйозним імунodefіцитом; медичних працівників

Таблиця 1. Діагностичні тести на грип

| Категорія тестування | Метод | Що виявляє | Розрізняє підвиди грипу | Час отримання результату | Чутливість і специфічність |
|--|----------------------------------|--|--|--------------------------|--|
| Швидкий молекулярний аналіз | Ампліфікація нуклеїнової кислоти | Грип А або В, вірусну РНК | Ні | 15–30 хв | Висока специфічність і чутливість |
| Експрес-тест для швидкого визначення грипу | Виявлення антигену | Антигени вірусів грипу А і В | Ні | 10–15 хв | Чутливість від низької до помірної (вище — аналізатором), висока специфічність |
| Прямий або непрямий імунофлуоресцентний аналіз | Виявлення антигену | Антигени вірусів грипу А і В | Ні | 1–4 год | Помірна чутливість, висока специфічність |
| Молекулярні аналізи (у тому числі ЗТ-ПЛР) | Ампліфікація нуклеїнової кислоти | Грип А або В, вірусну РНК | Так, якщо використовуються підтипи праймерів | 1–8 год | Висока чутливість і специфічність |
| Мультикомплексні молекулярні аналізи | Ампліфікація нуклеїнової кислоти | РНК вірусів грипу А або В, вірусні або бактеріальні мішені | Так, якщо використовуються підтипи праймерів | 1–2 год | Висока чутливість і специфічність |

із симптомами захворювання, які піклуються про пацієнтів з високим ризиком розвитку ускладнень грипу, особливо про тих, у кого серйозний імунodefіцит [3].

Особи з високим ризиком розвитку ускладнень грипу, у яких розглядається противірусна терапія:

- нещеплені діти віком 12–24 місяці;
- пацієнти з астмою або іншими хронічними хворобами легень, такими як кістозний фіброз у дітей або хронічна обструктивна хвороба легень у дорослих;
- особи з хронічними хворобами серця;
- особи, які мають імуносупресивні розлади або отримують імуносупресивну терапію;
- пацієнти з серпоподібноклітинною анемією та іншими гемоглобінопатіями;
- пацієнти з хворобами, що потребують тривалого лікування аспірином, такими як ревматоїдний артрит або хвороба Кавасаки;
- пацієнти з хронічними метаболічними хворобами, такими як цукровий діабет, ожиріння;
- особи з хронічними хворобами нирок, хронічними хворобами печінки, певними неврологічними хворобами (у тому числі нервово-м'язовими, нейрокогнітивними хворобами й епілепсією, але без включення аутизму);
- мешканці будинків для інвалідів або інших закладів тривалого догляду, гуртожитків тощо будь-якого віку;
- ВІЛ-інфіковані;
- онкохворі;
- дорослі віком > 65 років;
- вагітні й породілля (упродовж 14 днів після пологів);
- соціально незахищені представники населення.

Неускладнений грип слід лікувати протягом 5 днів у здорових амбулаторних пацієнтів із застосуванням перорально осельтамівіру, або інгаляційно занамівіру, або одноразової дози внутрішньовенного перамівіру.

Більш тривале противірусне лікування слід розглянути в пацієнтів із зареєстрованим або підозрюваним станом імунodefіциту або в пацієнтів, які потребують госпіталізації з приводу важкого захворювання нижніх дихальних шляхів (особливо пневмонії або гострого респіраторного дистрес-синдрому), оскільки реплікація вірусу грипу часто затягується.

Лікування хворих із підозрою на грип А (H1N1) — Каліфорнія. Противірусне лікування більш ефективне при призначенні в перші 2 дні хвороби. При легких формах противірусна терапія не застосовується. Лікування хворих із важкими формами обов'язково проводиться в умовах стаціонару в ізольованих боксах. Противірусна терапія проводиться також хворим із групи ризику щодо виникнення ускладнень. Емпіричне противірусне лікування рекомендується для будь-якого хворого з важкими формами захворювання з підозрою на грип А (H1N1). Для специфічного лікування рекомендуються осельтамівір

(0,075 г 2 рази на добу протягом 5–7 днів, при тяжких формах — 150 мг 2 рази на добу), можливе застосування занамівіру у вигляді порошку, дозованого для інгаляцій — по 2 інгаляції (5 мг) на добу впродовж 5 днів [9–12].

Загалом для лікування *тяжкого грипу* пропонуються: осельтамівір, занамівір; для *респіраторно-синцитіальної інфекції, парагрипу, аденовірусу* — рибавірин, інозин пранобекс; для *вірусу простого герпесу* — ацикловір; *цитомегаловірусу* — ганцикловір, фоскарнет, внутрішньовенний імуноглобулін.

У табл. 2 наведені дані про противірусні препарати і рекомендації стосовно лікування й профілактики.

На даний час в Україні крім Таміфлю зареєстрований генеричний препарат Флукап, діючою речовиною якого є осельтамівір (1 капсула містить осельтамівіру фосфат еквівалентно осельтамівіру 75 мг). Флукап показаний дорослим та дітям від 1 року, у яких наявні симптоми, характерні для грипу, під час циркуляції вірусу грипу. Препарат пропонується також і для профілактики грипу в дорослих і дітей віком від 1 року після контакту з особою з клінічно діагностованим грипом під час циркуляції вірусу грипу. Флукап призначений для перорального застосування. Схема лікування дорослих і підлітків віком від 13 років: Флукап по 1 капсулі 75 мг 2 рази на добу перорально протягом 5 днів дорослим і підліткам (≥ 13 — < 18 років) з масою тіла понад 40 кг. *Лікування потрібно розпочинати в перший або на другий день появи симптомів грипу.* Раннє лікування противірусними препаратами зменшує тривалість симптомів, ризик розвитку деяких ускладнень (бронхіт, середній отит і пневмонія) і госпіталізації, а також може знизити смертність серед груп високого ризику.

Також у пацієнта з підозрою на грип або підтвердженим грипом слід розглядати, досліджувати і лікувати бактеріальну коінфекцію верхніх або нижніх дихальних шляхів.

Слід досліджувати й емпірично лікувати бактеріальну коінфекцію в пацієнтів, стан яких погіршується після початкового покращання, особливо в пацієнтів, які отримують противірусні препарати. Слід розглядати можливість виключення бактеріальної коінфекції в пацієнтів, у яких не спостерігається покращання після 3–5 днів противірусного лікування [3].

Противірусна хіміопрфілактика. Противірусні препарати не повинні використовуватися для рутинної або поширеної хіміопрфілактики поза спалахами в установах.

Препарати для хіміопрфілактики: пероральний осельтамівір або інгаляційний занамівір, якщо хіміопрфілактика застосовується перед впливом грипу, а не противірусні препарати адамантанового ряду, з урахуванням результатів досліджень, проведених останніми роками, стосовно чутливості, стійкості вірусів грипу до противірусних препаратів.

Слід розглядати її проведення: 1) протягом сезону грипу в дорослих і дітей віком ≥ 3 місяці, у яких дуже високий ризик розвитку ускладнень грипу і яким протипоказана вакцинація проти грипу (протипоказання або очікувана низька ефективність в осіб із вираженим зниженням імунітету); 2) протягом сезону грипу в дорослих і дітей віком ≥ 3 місяці, у реципієнтів трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин — у перші 6–12 місяців після трансплантації і реципієнтів трансплантату; 3) в нещеплених дорослих і дітей віком ≥ 3 місяці, які схильні до високого ризику розвитку ускладнень від грипу, у період, коли активність грипу була виявлена в спільноті, якщо очікується, що вакцинація проти грипу буде ефективною, можливе короткострокове проведення протівірусної хіміопротифілактики в поєднанні з введенням інактивованої вакцини проти грипу; 4) короткострокову протівірусну хіміопротифілактику — у нещеплених дорослих, включно з медпрацівниками, і дітей віком ≥ 3 місяці, які перебувають у тісному контакті з особами з високим ризиком розвитку ускладнень

грипу в періоди активності грипу, коли протипоказана вакцинація проти грипу або вона недоступна, і ці люди не можуть приймати довгострокову протівірусну хіміопротифілактику.

Тривалість хіміопротифілактики в осіб, які мають дуже високий ризик розвитку ускладнень грипу (особи з імунodefіцитом, такі як реципієнти гемопоетичних стовбурових клітин та ін.), яким вакцинація проти грипу протипоказана, недоступна або в яких очікується, що вона буде мати низьку ефективність, — увесь період активності грипу в суспільстві, як тільки активність грипу буде виявлена.

Післяопераційну протівірусну хіміопротифілактику слід розпочинати якомога швидше, в ідеалі — не пізніше ніж через 48 годин після контакту із хворим. Післяопераційну протівірусну хіміопротифілактику в умовах без спалаху слід проводити протягом 7 днів після останнього близького контакту з хворим на грип.

Профілактика після контакту з хворим на грип: осельтамівір по 75 мг 1 раз на добу перорально протягом 10 днів дорослим і підліткам (≥ 13 — < 18 років)

Таблиця 2. Застосування протівірусних препаратів

| Категорія людей | Схема лікування | Схема хіміопротифілактики |
|-------------------------------------|---|---|
| Осельтамівір | | |
| Дорослі | 75 мг два рази на день | 75 мг один раз на день |
| Вагітні (будь-який триместр) | 75 мг два рази на день | 75 мг один раз на день |
| Діти (1 рік і старші), ≤ 15 кг | 30 мг два рази на день | 30 мг один раз на день |
| Діти 15–23 кг | 45 мг два рази на день | 45 мг один раз на день |
| Діти 23–40 кг | 60 мг два рази на день | 60 мг один раз на день |
| Діти > 40 кг | 75 мг два рази на день | 75 мг один раз на день |
| Немовлята 9–11 міс. | 3,5 мг/кг на дозу два рази на день | 3,5 мг/кг на дозу один раз на день |
| | 3 мг/кг на дозу два рази на день | 3 мг/кг на дозу один раз на день |
| Немовлята 0–8 міс. | 3 мг/кг на дозу два рази на день | 3 мг/кг на дозу один раз на день, якщо ≥ 3 місяців; не рекомендується для дітей, молодших за 3 міс., якщо ситуація не вважається критичною, у зв'язку з відсутністю даних про безпеку й ефективність |
| Недоношені діти | Дивись інформацію в примітці | Немає даних |
| Занамівір | | |
| Дорослі | 10 мг (дві інгаляції по 5 мг) два рази на день | 10 мг (дві інгаляції по 5 мг) один раз на день |
| Діти (≥ 7 років) | 10 мг (дві інгаляції по 5 мг) два рази на день | 10 мг (дві інгаляції по 5 мг) один раз на день |
| Перамівір | | |
| Дорослі | Внутрішньовенна інфузія 600 мг один раз протягом 15–30 хв | Не доступно |
| Діти (від 2 до 12 років) | Одна доза 12 мг/кг, максимум до 600 мг, внутрішньовенно протягом 15–30 хв | Не доступно |
| Діти (13–17 років) | Внутрішньовенна інфузія 600 мг один раз протягом 15–30 хв | Не доступно |

Примітка: ці рекомендації з дозування залежно від ваги дитини не призначені для недоношених дітей. У них виведення препарату може відбуватися повільніше, і дози, рекомендовані для доношених дітей, можуть призвести до дуже високих концентрацій лікарського препарату.

з масою тіла понад 40 кг. Прийом слід розпочинати не пізніше ніж у перші 2 дні після контакту. Профілактика під час сезонної епідемії грипу — осельтамівір по 75 мг 1 раз на добу протягом 6 тижнів.

Висновки

1. Щорічно в Україні, як і в інших країнах світу, в період з осені до весни спостерігається підвищення рівня захворюваності на гострі респіраторні захворювання та грип. З урахуванням циклічності в сезон 2019–2020 рр. очікується більш значне підвищення рівня захворюваності, ніж минулого року.

2. На даний час, незважаючи на розробку різних противірусних препаратів, осельтамівір залишається ефективним і доступним засобом лікування як сезонного, так і пандемічного грипу.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

References

1. www.phc.org.ua, [fb.com/phc.org.ua](https://www.facebook.com/phc.org.ua).
2. <https://nplus1.ru/news/2017/10/19/influenza-model>.
3. www.who.int/flu-net.
4. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr6001.pdf>.
5. Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A. et al. *Seasonal Influenza in Adults and Children — Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management: Clinical*

Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases. 2009. Vol. 48(8). P. 1003-1032.

6. Uyeki T.M., Bernstein H.H., Bradley J.S. et al. *Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. Clinical Infectious Diseases. 2019. Vol. 68 (6). P. e1-e47.*

7. *Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians.* URL: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>.

8. <http://www.ccforum.com/content/18/2/R44>.

9. *Клинические рекомендации: «Грипп у взрослых».* URL: <http://zdrav-nnov.ru/downloads/13obsestvoinfeks.pdf>.

10. *Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Декабрь 2013.* URL: <http://pulmonology.ru/download/influncae2014.doc>.

11. *Тяжелые формы гриппа: Клинические рекомендации.* URL: http://www.spulmo.ru/download/Тяжелый_грипп_—_рекомендации_РРО_дек_2016.pdf

12. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги дорослим та дітям «Грип». Наказ Міністерства охорони здоров'я України 16.07.2014 № 499. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0499282-14>.

Отримано/Received 19.09.2019

Рецензовано/Revised 29.09.2019

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2019 ■

Трихлеб В.И.

Украинская военно-медицинская академия,
г. Киев, Украина

Некоторые вопросы по гриппу в Украине

Резюме. В статье приведены данные об актуальности острых респираторных заболеваний, гриппа, клинических проявлениях, осложнениях, противовирусной терапии.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания; грипп; заболеваемость; противовирусные препараты

V.I. Trykhlib

Ukrainian Military Medical Academy,
Kyiv, Ukraine

Some issues on the treatment of influenza in Ukraine

Abstract. The article presents data on the relevance of acute respiratory diseases, influenza, clinical manifestations, complications, antiviral therapy.

Keywords: acute respiratory diseases; influenza; morbidity; antiviral drugs