# Профілактика, діагностика та лікування грипу у хворих на ХХН:

# Адаптовані клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

# Українська асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки

# Склад експертної групи:

# Голова: М. Колесник

# Заступник: Н. Степанова

# Члени: Л. Снісар, Л. Ліксунова, Л. Лебідь, М. Величко

**Резюме.** *У світі щорічно грип є причиною до 650 000 смертей. За даними CDC USA у 2019-2020 р.р. грип спричинив 86 000 смертей. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) належать до групи високого ризику щодо розвитку серйозних ускладнень та несприятливих наслідків інфікування грипом.*

*Особливістю цього року є можливість комбінації грипу з COVID-19, що може суттєво ускладнити лікування та погіршити прогноз хворих на ХХН.*

*Саме тому, очевидною є необхідність профілактики та адекватного лікування грипу у цієї когорти пацієнтів.*

*У зв'язку з цим, Експертна група Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки створила адаптовані клінічні рекомендації щодо профілактики, діагностики та лікування грипу у хворих на ХХН.*

**Ключові слова:** *грип, діагностика, профілактика, вакцинація, лікування грипу.*

**Перелік скорочень:**

ГХН – гостра хвороба нирок

IНА – інгібітори нейрамінідази

ІС – імуносупресивне лікування

ПЛР - полімеразна реакція

ХОЗЛ – хронічна обструктивна хвороба легень

ХХН – хронічна хвороба нирок

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

### **Вступ.**

Пропоновані клінічні рекомендації мають на меті розподілити хворих на групи ризику інфікування вірусом грипу, запропонувати підходи до діагностики та лікування [1, 2].

Ключовими характеристиками кожного класу хвороб нирок є функціональний стан нирок, визначений за рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), добова екскреція білку, рівень артеріальної гіпертензії, прийом ІС лікарських засобів та інші додаткові характеристики [3, 4, 5].

**Групи ризику інфікування SARS-CoV-2 хворих на ГХН або ХХН**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Характеристики | **Ризик SARS-CoV-2 інфікування** | | | |
| Низький | Середній | Високий | Дуже високий |
| Вік пацієнтів | < 65 років | < 65 років | > 65 років | > 65 років |
| Клас хвороб | ГХН О, І,  ХХН І-ІІ, | ГХН ІІ,  ХХН ІІІ | ГХН ІІІ,  ХХН IV | ГХН ІІІ,  ХХН V |
| Рівень добової протеїнурії | ≤ 500 мг/д | > 500 < 3000 мг/д | ≥ 3000 мг/д | ≥ 7000 мг/д |
| ШКФ | ≥ 60 мл/хв/м2 або стабільний рівень ШКФ протягом останніх 3-6 місяців | 30-59 мл/хв/м2 | ≤ 30 мл/хв/м2 | ≤ 15 мл/хв/м2  або НЗТ |
| Артеріальна гіпертензія | І ст | І ст | ІІ ст | ІІ ст |
| ІС терапія | відсутня | Преднізолон  ≤ 10 мг/д | Преднізолон ≥ 20 мг/д,  Азатіоприн,  Мофетилу мікофенолат,  Циклофосфамід,  Циклоспорин,  Такролімус,  Ритуксимаб | |

\*ГХН – гостра хвороба нирок, ХХН – хронічна хвороба нирок.

Усі нижче подані положення клінічних рекомендацій мають рівень доказовості 2С.

Клінічні ознаки грипу та COVID-19

Клінічні ознаки та симптоми неускладненого, з легким перебігом грипу подібні до ознак легкого COVID-19. Агевзія та аносмія можуть виникати при обох захворюваннях, але частіше зустрічаються при COVID-19. Лихоманка не завжди присутня у пацієнтів з будь-яким із захворювань, особливо у пацієнтів які лікуються імунодепресантами або у літніх людей. Ускладнення грипу та COVID-19 можуть бути подібними, але початок ускладнень грипу зазвичай виникає протягом тижня від його початку, тоді як початок тяжкого COVID-19 зазвичай настає на другому тижні хвороби [6, 7, 8]. Через збіг ознак та симптомів, при одночасній циркуляції вірусів SARS-CoV-2 та грипу, необхідне дослідження наявності обох вірусів, щоб розрізнити та виявити SARS-CoV-2 та коінфекцію вірусом грипу. Коінфекція вірусами грипу А або В та SAR-CoV-2 була описана у серіях повідомлень,, але частота, тяжкість та фактори ризику коінфекції цими вірусами наразі невідомі [9, 10].

Тривалість інкубаційного періоду грипу складає 1–4 дні; у частини інфікованих пацієнтів симптоми грипу можуть бути відсутні протягом перших декількох днів.  Однак такі хворі є джерелом інфікування [11].

Як грип, так і COVID-19 передаються переважно повітряно-крапельним шляхом, що вимагає дотримання відомих протиепідемічних заходів.

Традиційно грип діагностується на підставі клінічних проявів, але швидкі діагностичні тести, які мають високий ступінь специфічності та лише помірну чутливість, набувають все більшого застосування. Тим не менш, золотим стандартом діагностики грипу А і В залишається вірусна культура зразків носоглотки [12, 13, 14].

# Загальні рекомендації щодо діагностики грипу [7]:

* тестувати пацієнтів груп ризику, з симптомами грипу, пневмонією або неспецифічними захворюваннями дихальних шляхів, якщо результати тестування вплинуть на вибір лікування [7, 10];
* досліджувати зразки з носоглотки;
* не слід визначати вірус грипу у крові, лікворі, сечі або випорожненях;
* в амбулаторних умовах слід використовувати методи швидкого тестування (тобто тести ампліфікації нуклеїнової кислоти); у госпітальних умовах - ланцюгову реакцію зворотної транскрипції полімеразної реакції (ПЛР).

**1. Діагностика.**

**1.1. Амбулаторний рівень:**

1.1.1. При появі підозри на грип необхідно проводити тестування пацієнтів груп високого та дуже високого ризику, які мають грипоподібну хворобу, пневмонію або неспецифічні респіраторні захворювання, якщо результати тестування вплинуть на вибір лікування ХХН ІІІ-V(A – III).

* + 1. Рекомендовано тестування у разі гострого початку респіраторних симптомів з лихоманкою або без неї, загострення хронічних захворювань (наприклад, астми, хронічної обструктивної хвороби легень [ХОЗЛ], серцевої недостатності) або відомих ускладнень грипу (наприклад, пневмонія), якщо результати тестування вплинуть на вибір лікування  ХХН ІІІ-V (A-III).
  1. **Госпітальний рівень:**
     1. Обстеженню на грип та **SARS-CoV-2** підлягають усі пацієнти з гострими респіраторними проявами, пневмонією, лихоманкою або без неї, які потребують госпіталізації (A-II).
     2. Обстежити на грип пацієнтів з ХХН І-V ст. з гострим погіршенням хронічної серцево-легеневої хвороби (наприклад, ХОЗЛ, астма, ішемічна хвороба серця або серцева недостатність) (A-III).
     3. Протестувати на грип пацієнтів середньої, високої та дуже високої груп ризику з гострими проявами респіраторних симптомів або без (A -III).
     4. Обстежити на грип всіх пацієнтів, у яких під час госпіталізації з'явилися гострі респіраторні симптоми з або без підвищення температури тіла, діагностовано респіраторний дистрес синдром, без чіткого альтернативного діагнозу (A-III).
     5. Провести обстеження на грип пацієнтів, яким потрібна госпіталізація з гострими респіраторними захворюваннями, з лихоманкою або без неї, які мають епідеміологічний зв’язок із хворим на грип, спалахом грипу чи спалахом гострої респіраторної хвороби невизначеної причини або перебував у районі з високою захворюваностю на грип (A-II).

**1.3. Забір зразків для обстеження хворих на грип.**

1.3.1. Для тестування на грип у амбулаторних хворих, забір зразків виконується з верхніх дихальних шляхів якомога швидше після початку захворювання; бажано протягом 4 днів після появи симптомів (A-II).

* + 1. Перевагу слід віддавати забору зразків із носоглотки (A-II).
    2. Наступними за інформативністю є зразки мазка з носа та горла  (A-II).
    3. У госпіталізованих пацієнтів з дихальною недостатністю, які отримують ШВЛ, якнайшвидше протестувати зразки ендотрахеального аспірату або бронхоальвеолярної промивної рідини (A-II).

**1.4. Діагностичне тестування грипу.**

* + 1. У амбулаторних хворих слід використовувати переважно швидкий молекулярний аналіз (тобто тести ампліфікації нуклеїнової кислоти) (A-II).
    2. У госпіталізованих пацієнтів необхідно використовувати полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією (ПЛР) (A-II).
    3. У госпіталізованих пацієнтів із ослабленим імунітетом застосовувати мультиплексні аналізи ПЛР для групи патогенних збудників системи дихання, включаючи віруси грипу (A-III).
    4. Не використовувати швидкі тести на грип у госпіталізованих пацієнтів, за винятком випадків, коли недоступні більш чутливі молекулярні аналізи *(A-II)*, а для підтвердження негативних результатів тесту на грип *(A-II)* слід проводити подальше тестування за допомогою ПЛР.
    5. Не використовувати вірусну культуру для первинної діагностики грипу, оскільки результати не будуть доступні вчасно для вибору лікування *(A-III)*, але вірусна культура може розглядатися для підтвердження негативних результатів швидкого тесту на грип *(C-II)*.
    6. Не використовувати серологічне тестування для діагностики грипу, оскільки результати одного зразка сироватки не можуть бути достовірно інтерпретовані, а для серологічних досліджень необхідний збір парних (гострих / реконвалесцентних) сироваток з інтервалом 2–3 тижні (A-III).

1. **Лікування грипу**

**2.1. Принципи** [**лікування грипу**](https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm):

* + 1. Рішення щодо початку противірусного лікування для пацієнтів з ХХН з грипом середнього, високого та дуже високого ризику інфікування **SARS-CoV-2** та підозрою на грип не повинно базуватись на наявності його лабораторного підтвердження; емпіричне противірусне лікування слід розпочати у таких хворих якомога швидше.

2.1.2. Противірусне лікування госпіталізованих хворих на ХХН з грипом, які належать до груп високого та дуже високого ризику інфікування **SARS-CoV-2,** має бути розпочато негайно, незалежно від історії вакцинації проти грипу (A-II); амбулаторним хворим противірусна терапія призначається незалежно від тривалості захворювання (A-III).

2.1.3. Необхідність противірусного лікування хворих на ХХН І–ІІІ ст., які не мають високого ризику ускладнень грипу, із задокументованим або підозрюваним грипом, визначається незалежно від історії щеплень проти грипу у разі початку захворювання ≤2 днів (С-І).

**2.2. Противірусне лікування**

2.2.1. Якомога швидше розпочати противірусне лікування з використанням одного з інгібіторів нейрамінідази (IНА) (перорального осельтамівіру, інгаляційного занамівіру або внутрішньовенного введення перамівіру); не використовувати комбінацію IНА (AI).

2.2.2. Не застосовувати максимальні дози IНА для лікування грипу (A-II).

2.2.3. Лікувати амбулаторних пацієнтів з неускладненим грипом протягом 5 діб пероральним озельтамівіром або інгаляційним занамівіром або одноразовою дозою внутрішньовенного перамівіру (А-І).

2.2.4. Слід розглянути можливість збільшення тривалості противірусного лікування для пацієнтів із задокументованим або підозрюваним імунокомпрометуючим станом або для пацієнтів, які потребують госпіталізації з приводу тяжких захворювань нижніх дихальних шляхів (особливо пневмонії або гострого респіраторного дистрес-синдрому), оскільки реплікація вірусу грипу часто затягується (C- III).

**2.3. Лікування бактеріальних ускладнень у пацієнтів з підозрою на грип або з підтвердженим грипом.**

2.3.1. Досліджувати та емпірично лікувати бактеріальну коінфекцію у пацієнтів із підозрою на грип або з лабораторно підтвердженим грипом, у яких від самого початку спостерігаються важкі ускладнення (пневмонія, дихальна недостатність, гіпотензія та лихоманка), на додаток до противірусного лікування грипу (A-II).

2.3.2. Досліджувати та емпірично лікувати бактеріальну коінфекцію у пацієнтів, стан яких погіршуються після початкового поліпшення, особливо у тих, хто отримує противірусні лікарські засоби (A-III).

2.3.3. Розглянути можливість вивчення бактеріальної коінфекції у пацієнтів, стан яких не покращуються через 3-5 днів противірусного лікування (C-III).

2.3.4. дослідити інші причини, крім зараження вірусом грипу, у хворих на грип, стан яких не покращуються або погіршуються, незважаючи на противірусне лікування (A-III).

2.3.5. Тестування на стійкість вірусу грипа до ІНА можна розглянути для:

* + пацієнтів, у яких розвивається лабораторно підтверджений грип під час або безпосередньо після лікування ІНА (C-III);
  + пацієнтів з імунокомпрометуючим станом та ознаками стійкої реплікації вірусу грипу (наприклад, через 7–10 діб, що демонструється постійно позитивними результатами RT-PCR або вірусної культури) і залишаються хворими під час або після лікування ІНА (B-III).
  + пацієнтів з лабораторно підтвердженим грипом, які отримували субтерапевтичне дозування ІНА (C-III).

2.3.6. Клініцисти повинні бути в курсі поточних даних нагляду Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо частоти та географічного розподілу вірусів грипу, стійких до ІНА, протягом сезону грипу, а також з останніми рекомендаціями щодо противірусного лікування (A-III).

**2.3.7.** Не застосовувати кортикостероїди для лікування хворих на ХХН з підозрою на грип або з підтвердженим сезонним грипом, грипозною пневмонією, дихальною недостатністю або гострим респіраторним дистресс синдромом, якщо це клінічно необгрунтовано з інших причин (A-III).

2.3.8 Не призначати імуномодуляцію із застосуванням засобів імуноглобуліну для лікування хворих на ХХН з підозрою на грип або з підтвердженим сезонним грипом (A-III).

### **3. Противірусна профілактика**

**3.1. Призначення противірусних лікарських засобів для профілактики грипу.**

3.1.1. Противірусні засоби не слід використовувати для рутинної профілактики грипу поза спалахами.

3.1.2. Противірусна профілактика може бути розглянута:

* у хворих на ХХН високої або дуже високої групи ризику розвитку ускладнень від грипу та для яких вакцинація проти грипу протипоказана, недоступна або має низьку ефективність  (C-II);
* у хворих після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин у перші 6–12 місяців після трансплантації та реципієнтів трансплантації легень (B-II);
* у хворих на ХХН високої або дуже високої групи ризику розвитку ускладнень під час високої захворюваності на грип, у яких вакцинація проти грипу може бути ефективною (але ще не проведена)  (C-II);
* у невакцинованих медичних співробітників, які перебувають у тісному контакті з особами з високим ризиком розвитку ускладнень грипу під час високої захворюваності, коли вакцинація проти грипу протипоказана або недоступна (C-III);
* для вакцинованого медичного персоналу під час спалаху грипу протягом 14 діб після вакцинації (C-III);
* після вакцинації проти грипу пацієнтів високої та дуже високої груп ризику ускладнень від грипу, які були в контакті з хворим на грип (C-II).

**3.2.** **Тривалість противірусної профілактики для запобігання захворювання на грип.**

3.2.1. Противірусна профілактика призначається якомога швидше після контакту, в ідеалі - не пізніше 48 годин (A-III).

3.2.2. Не застосовувати противірусну профілактику якщо з моменту контакту минуло > 48 годин. Повна доза емпіричного противірусного лікування повинна бути призначена у разі появи клінічних ознак грипу у хворих на ХХН усіх груп ризику (A-III).

3.2.3. Противірусну профілактику рекомендовано проводити протягом 14 діб і продовжувати принаймні 7 діб після появи симптомів під час спалаху грипу  (A-III).

3.2.4. Хворим на ХХН високої та дуже високої груп ризику розвитку ускладнень грипу, яким вакцинація проти грипу протипоказана або недоступна, противірусна профілактика призначається протягом усього періоду активності грипу (A-II).

**4. Вакцинація** проти грипу під час пандемії COVID-19 [4, 12].

4.1. Всі особи віком від 6 місяців повинні бути вакциновані проти грипу щороку до кінця жовтня, якщо це можливо.

4.2. Особам, які в анамнезі мали алергію на яєчний білок у вигляді кропив’янки, вакцинація проти грипу не протипоказана. Слід застосовувати інактивовану культуру клітин вірусу грипу або тривалентну чи чотиривалентну рекомбінантну вакцину проти грипу [8, 15].

4.3. Незалежно від алергологічного анамнезу, вакцинацію слід проводити в умовах, де є персонал та обладнання для швидкого лікування анафілаксії.

* 1. Попередня важка алергічна реакція на вакцину проти грипу, незалежно від компонента, який призвів до алергічної реакції, є протипоказанням до повторного вакцинування.
  2. Вакцини 2020-2021 рр. містять такі компоненти [16, 17]:
* A / Guangdong-Maonan / SWL1536 / 2019 (H1N1) pdm09-подібний вірус (новий на 2020-2021 роки)
* A / Hong Kong / 2671/2019 (H3N2) - подібний вірус (новий на 2020-2021 роки)
* B / Washington / 02/2019 (лінія B / Victoria) - подібний вірус (новий для 2020-2021)
* Чотиривалентні вакцини проти грипу містять додатково штам B, вірус, подібний B / Phuket / 3073/2013 (лінія B / Yamagata) (без змін порівняно з попереднім сезоном), на додаток до 3 перелічених вище штамів вірусів.
* Композиція рекомбінантної або чотиривалентної вакцини така:
* A / Hawaii / 70/2019 (H1N1) pdm09-like virus (новий для 2020-2021)
* A / Hong Kong / 45/2019 (H3N2) - подібний вірус (новий на 2020-2021 роки)
* B / Washington / 02/2019 (лінія B / Victoria) - подібний вірус (новий для 2020-2021)
* B / Phuket / 3073/2013 - подібний вірус (походження Ямагати) (без змін порівняно з попереднім сезоном)

**Додаток 1**

**Рекомендоване коригування дози осельтамівіру та перамівіру для лікування та профілактики грипу у хворих на ХХН**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Кліренс креатиніну | Рекомендована доза для лікування | Рекомендована доза для профілактики |
| Пероральний осельтамівір | > 60 мл/хв | 75 мг 2 рази на добу | 75 мг 1 раз на добу |
| 30 - 60 мл/хв | 30 мг (суспензія) 2 рази на добу | 30 мг (суспензія) 1 раз на добу |
| 10 - 30 мл/хв | 30 мг (суспензія) 1 раз на добу | 30 мг (суспензія) через день |
| ≤ 10 мл/хв | не рекомендується (дані відсутні) | не рекомендується (дані відсутні) |
| пацієнти, які лікуються ГД | 30 мг (суспензія) після кожного сеансу ГД | 30 мг (суспензія) після кожного другого сеансу гемодіалізу |
| пацієнти, які перебувають на ПД | 30 мг (суспензія) одноразово | 30 мг (суспензія) 1 раз на тиждень |
| Перамівір для внутрішньовенного введення  (одна доза) | > 50 мл/хв | 600 мг | Дані відсутні |
| 30 - 39 мл/хв | 200 мг | Дані відсутні |
| 10 - 29 мл/хв | 100 мг | Дані відсутні |
| На ГД | Після діалізу | Дані відсутні |

Призначення занамівіру у пацієнтів з ХНН не вимагає корекції режиму дозування.

**Література (References):**

1. Brooks M. US Influenza Activity Widespread and Intense, May Be Peaking. Medscape Medical News. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/891265>. January 12, 2018; Accessed: January 16, 2020.
2. 2019-2020 U.S. Flu Season: Preliminary Burden Estimates. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Apr 17. Available at: https://www.cdc.gov/flu/about/burden/preliminary-in-season-estimates.htm. Accessed: August 6, 2020.
3. CDC. 2020-2021 US Flu Season: Preliminary Burden Estimates. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Apr 17. Available at: https://www.cdc.gov/flu/about/burden/preliminary-in-season-estimates.htm. Accessed: August 6, 2020).
4. Flu Vaccine and People with Egg Allergies. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/egg-allergies.htm. 2016 Sep 2; Accessed: August 16, 2020.
5. Stobbe M. New flu vaccine only a little better than traditional shot. ABC News. June 20, 2018. Available at: <https://abcnews.go.com/Health/wireStory/flu-vaccine-works-traditional-shot-56033657>.
6. Brown T. First Human Trial of Universal Flu Vaccine Underway. Medscape Medical News. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/911374>. April 4, 2019; Accessed: April 8, 2020.
7. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm>. 2018 Dec 27; Accessed: 2020 Jan 24.
8. Recommended Immunization Schedules for Adults. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Available at:  <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>. 2017 Feb 27; Accessed: August 16, 2020.
9. Troy Brown, RN. Nasal Flu Vaccine Back on CDC List of Recommended Vaccines. Medscape Medical News. 2018 Feb 22. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/892970>.
10. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM Jr, Fry AM. 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. Clin Infect Dis. 2018 Dec 19. doi: [10.1093/cid/ciy874](https://dx.doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciy874).
11. Brown T. Influenza Continues Unabated in US, Deaths in the Thousands. Medscape Medical News. Available at: https://www.medscape.com/viewarticle/923428. January 6, 2020; Accessed: January 8, 2020.
12. How effective is this year's flu shot?. CBS News. Available at: <https://www.cbsnews.com/news/how-effective-is-this-years-flu-shot/>. February 14, 2019; Accessed: February 15, 2020.
13. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh: hryp ta hostri respiratorni infektsii. MOZ. 2018, 141 s. [In Ukrainian].
14. Mironenko A. P. Shvydka diahnostyka hrypu: vazhlyvist faktora chasu dlia unyknennia uskladnen. Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia». 2018. № 3 (424). S. 19. Available at: https://health-ua.com/article/35292. Accessed: 13.11.2020). [In Ukrainian].
15. CDC. Situation Update: Summary of Weekly FluView Report. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Available at: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/summary.htm>. March 1, 2019; Accessed: March 7, 2020.
16. Ault A. CDC Says Influenza Activity as Widespread as 2009 Pandemic. Medscape Medical News. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/891870>. January 26, 2018; Accessed: January 30, 2020.
17. Robinson CL, Romero JR, Kempe A, Pellegrini C, Szilagyi P. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Children and Adolescents Aged 18 Years or Younger - United States, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2018 Feb 9.; 67 (5): 156-157. doi: 10.15585/mmwr.mm6705e2.