

# SUNKUS GRIPAS

Rūta Kibarskytė

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

**Ivadas.** Sunkus gripas – tai būklė, pasireiškianti ne tik bendraisiais negalavimo simptomais, bet ir apatinių kvėpavimo takų infekcijos požymiais, neurologine simptomatika.

Nors paskutinė gripo pandemija 2009–2010 m. (A(H1N1)pdm09) nesukėlė tokių pasekmių kaip įžymusis 1918–1920 m. gripas, tai vis tiek buvo išbandymas viso pasaulio sveikatos sistemai. Palyginti su sezoninio gripo duomenimis, pandemijos metu ir laikotarpiu po jos registruota daug jaunų žmonių bei vaikų sunkių gripo atvejų. Apžvelgiant Didžiosios Britanijos 2009–2010 m. pandemijos duomenis matyti, kad daugiau nei pusė hospitalizuotų gripu sergančių ligonių iki tol buvo visiškai sveiki. Net 13 proc. tokių ligonių iškart buvo hospitalizuoti į intensyviosios terapijos skyrių, o hospitalizuotų ligonių mirštamumas siekė 5 proc.

Nors svarbiausia gripo prevencijos priemonė yra vakcinacija, iki šiol skiepijasi tik maža visuomenės dalis. Norint išvengti sunkių ligos formų būtina ne tik šviesti visuomenę vakcinacijos klausimais, bet ir stengtis anksčiau diagnozuoti ligą, laiku paskirti tinkamus priešvirusinius vaistus.

**Rizikos veiksniai.** Didesnę tikimybę susirgti sunkiu gripu turi bronchine astma sergantys ligoniai. Gerai išsivysčiusiose šalyse jie gali sudaryti iki 30 proc. dėl gripo hospitalizuojamų asmenų. Kitas rizikos veiksnys – nutukimas. Per 2009–2010 m. gripo pandemiją nutukę asmenys (kūno masės indeksas > 30) sudarė 30 proc. gripu sergančiųjų, hospitalizuotų į intensyviosios terapijos skyrių. Didesnę riziką sirgti sunkiu gripu taip pat

turi nėščiosios, kūdikiai iki 6 mėn. amžiaus, imunosupresuoti ligoniai, neurologinėmis, kraujagyslių, kraujodaros, metabolinėmis (ypač cukriniu diabetu), lėtine obstrukcine plaučių liga, lėtinėmis inkstų ar kepenų ligomis sergantys žmonės.

**Klinikiniai ligos požymiai.** Inkubacinis ligos periodas trunka 2–3 d. Jo metu pasireiškia šie simptomai: karščiavimas, kosulys, gerklės, galvos, raumenų skausmas, sloga. Net 25 proc. ligonių vargina pykinimas, vėmimas, viduriavimas. Dusulys nėra būdingas gripo požymis. Jo pasireiškimas rodo, jog ligos eiga yra komplikantuota. Vyresnio amžiaus imunosupresuotiems žmonėms gripas gali pasireikšti be karščiavimo. Retais atvejais liga pradžioje pasireiškia encefalito, encefalopatijos, miozito, mioperikardito požymiais.

Liga gali progresuoti labai greitai. Esant komplikacijų, kvėpavimo nepakankamumo požymiai išryškėja 4–5 ligos parą. Ūminio respiracinio distreso sindromas (ŪRDS) nustatomas 50–75 proc. gripu sergančių ligonių, hospitalizuojamų į intensyviosios terapijos skyrių (žr. 1 pav.).

Tikras gripo komplikacijų (bakterijų sukeltas plaučių uždegimas, meningitas, sepsis) dažnis nežinomas. Eksperimentiniais tyrimais nustatyta, jog antrinė bakterinė infekcija pasireiškia 20 proc. sergančiųjų gripu, bet, remiantis autopsijų duomenimis, šis skaičius siekia 50 proc. atvejų. Dažniausiai nustatomi sukėlėjai *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, kartais – *A Streptococcus* ir *Neisseria meningitidis*.

**Diagnostika.** Ligos klinikiniai požymiai ir standartiniai kraujo tyrimai yra nespecifiški. Laboratoriniuose kraujo tyrimuose esant sunkiai ligos eigai galima stebėti leukopeniją ar limfopeniją, padidėjusius kreatininezės aktyvumo, kreatinino, laktato rodiklius. C-reaktyvusis baltymas nėra specifiškas skiriant bakterinę ir virusinę uždegimą.

Krūtinės ląstos radiologiniuose tyrimuose būdingas abiejų plaučių pažeidimas, difuziniai plaučių infiltratai. Stebint vienos skilties infiltraciją reikėtų įtarti antrinę bakterinę infekciją. Ligai komplikavusis galimas eksudacinis pleuritas, nustatyta didesnė plaučių arterijų embolijos tikimybė.

Specifiškiausias ir jautriausias ištyrimo būdas yra viruso RNR nustatymas PGR metodu. Tiriamoji medžiaga gali būti imama iš nosies, gerklės, nosiaryklės (aspiratas ar tepinėlis). Intubuotiems ligoniams ištyrimui rekomenduojama naudoti endotrachėjinį sekretą ar bronchoalveolinio lavažo metu surinktą skystį. Tyrimų iš viršutinių kvėpavimo takų rezultatai gali būti klaidingai neigiami, jei ligoniui pasireiškia tik apatinių kvėpavimo takų pažeidimo simptomai ar tiriama vėlyvu ligos periodu, kai yra prisidėjusi bakterinė infekcija. Jei PGR tyrimas yra neigiamas, bet klinikiniai ir radiologiniai požymiai ypač būdingi gripui, rekomenduojama tyrimą kartoti.

Vakcinacija yra svarbiausia prevencinė priemonė, bet ji ne 100 proc. apsaugo nuo ligos. Dažniausiai vakcinose naudojami virusų tipai atitinka cirkuliuojančius aplinkoje, bet galimas nenumatytas antigenų dreifas, todėl reikėtų nepamiršti, jog atlikta vakcinacija nepaneigia gripo diagnozės.

**Gydymas.** Ankstyvas neuraminidazės inhibitorių skyrimas yra pagrindinis sunkaus gripo gydymo principas. Šie vaistai veikdami per virusų paviršių baltymus sustab-

do A ir B grupių gripo virusų dauginimąsi. Lietuvoje iš šios vaistų grupės naudojami oseltamiviras (kietų kapsulių pavidalu) bei zanamiviras (inhaliacinių miltelių pavidalu).

**Oseltamiviras.** Oseltamiviras neleidžia virusui plisti už užkrėstos ląstelės ribų sukeldamas virionų paviršiaus neuraminidazių inhibiciją. Patekęs į organizmą kaip oseltamiviro fosfatas, vaistas absorbuojamas virškinimo trakte ir metabolizuojamas kepenyse. Standartinė geriamojo vaisto dozė suaugusiajam yra 75 mg du kartus per parą. Gydymo trukmė 5 paros. Didžioji vaisto dalis išskiriama per inkstus, todėl esant inkstų funkcijos nepakankamumui būtina dozės korekcija. Vaisto vartojimas nėra kontraindikuotinas nėštumo metu, bet rekomenduojama jį skirti tik esant sunkiam gripui. Dažniausias vaisto sukeliamas nepageidaujamas poveikis: pykinimas, vėmimas, pilvo, galvos skausmas, viduriavimas.

**Zanamiviras.** Zanamiviras organizme nemetabolizuojamas ir nepakitęs išskiriamas per inkstus. Esant inkstų funkcijos sutrikimams dozės korekcija nereikalinga. Standartinė vaisto dozė yra 2 inhaliacijos (po 5 mg) du kartus per parą. Gydymas tęsiamas 5 dienas. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys – bėrimas. Nėštumo metu vaistą vartoti galima, bet nerekomenduojama jo skirti žindyvėms.

Ligoniams, kuriems pasireiškia ūminio kvėpavimo nepakankamumo požymiai, inhaliacinį vaistą taisyklingai vartoti sunku. Be to, manoma, jog tik 10–20 proc. vaisto per kvėpavimo takų epitelį patenka į sisteminę kraujotaką, todėl jo skirti sunkiems ligoniams nerekomenduojama. Sergantiesiems bronchine astma ar lėtine obstrukcine plaučių liga inhaliacinį vaistą reikėtų skirti atsargiai dėl galimo bronchų spazmo.

Intraveninis zanamiviro vartojimas vis dar tiriamas. Pavieniais atvejais jo skiriama kri-

tiškai sunkiems ligoniams, kai nestebima klinikinio atsako į kitą priešvirusinį gydymą. Standartinė vaisto dozė – 600 mg du kartus per parą.

Sergantiesiems lengvu gripu rekomenduojama skirti simptominį ligos gydymą. Tiek sezoninio gripo, tiek pandemijos metu žmonės, turintys didesnę riziką susirgti sunkiu gripu (rizikos faktoriai paminėti anksčiau), pasireiškus į gripą panašiems simptomams turėtų per 48 val. pradėti vartoti oseltamivirą arba per 36 val. zanamivirą. Ankstyva priešvirusinių vaistų vartojimo pradžia tiesiogiai siejama su greitu virusų RNR kiekio mažėjimu, mažesniais asmenų, gydomų intensyviosios priežiūros palatose, skaičiais, mažesniu ligonių mirštamumu.

Rizikos grupės ligoniams, nesant gripo komplikacijų, kai įtariamas atsparumas oseltamivirui, rekomenduojama kuo greičiau pradėti gydymą zanamiviru. Sergantiesiems H1N1 gripu A atsparumas oseltamivirui nustatomas dažniau nei sergantiesiems H3N2 ar gripu B. Būklės, kurioms esant didėja tikimybė išsivystyti atsparumui oseltamivirui: pirminis imunodeficitas, chemoterapija ar radioterapija, skirta per pastaruosius 6 mėn., po organų, kaulų čiulpų transplantacijos, kai skiriamas imunosupresinis gydymas, ligoniai, vartojantys dideles sisteminių gliukokortikosteroidų dozes (> 40 mg per parą), ŽIV infekuoti ligoniai, kai stebima ryški imunosupresija. Per 2010–2011 m. gripo epidemiją Didžiojoje Britanijoje net 28 proc. sergančiųjų buvo nustatytas rezistentiškas oseltamivirui.

Sunkaus gripo atveju, stebint greitą ligos progresavimą, pirmo pasirinkimo vaistas – oseltamiviras. Zanamivirą siūloma skirti tik jei oseltamiviro skirti neįmanoma ar yra nustatytas atsparumas jam. Gydymą rekomenduojama pradėti per pirmas 48 val. nuo simptomų pasireiškimo, jei to padaryti

nepavyksta, dėl tolimesnio vaisto skyrimo spręsti atsižvelgiant į klinikinę situaciją. Oseltamiviro efektyvumas pradėjus vaistą skirti vėlesniu ligos laikotarpiu nėra patvirtintas. Skiriama dozė gali siekti 150 mg du kartus per parą, rekomenduojama gydymą tęsti bent 10 parų. Po 5 gydymo parų nestebint klinikinio pagerėjimo, rekomenduojama tirti dėl atsparumo oseltamivirui.

**Kiti vaistai.** Registruoti keli oseltamivirui ir zanamivirui atsparaus gripo atvejai, todėl atliekama vis daugiau tyrimų naudojant naujus priešvirusinius vaistus. Tiriama kiti neuraminidazių inhibitoriai: peramiviras intraveniniam naudojimui, inhaliacinis laninamiviro preparatas, favipiraviras, veikiantis ne tik gripo, bet ir kitus RNR virusus. Taip pat atliekama naujų priešvirusinių vaistų paieška (hemagliutinino, polimerazės inhibitoriai, interferonų induktoriai ir kiti).

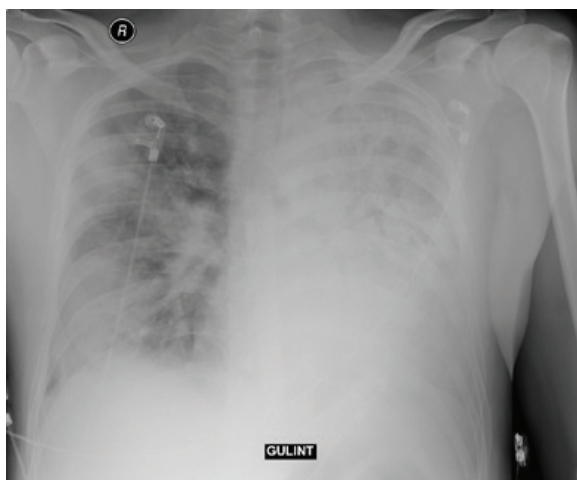
Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, dviejų neuraminidazės inhibitorių derinio skyrimas nerekomenduojamas. Nustatyta, jog skirtingų priešvirusinių preparatų vartojimas (oseltamiviras su ribavirinu ir amantadinu) gali lemti mažesnę ligonių mirštamumą, bet tokia gydymo schema kol kas skiriama tik pavieniuose klinikiškuose tyrimuose.

Tyrimai, vertinantys gliukokortikosteroidų naudojimą gripo metu, pateikia prieštaringų įrodymų. Intraveninis imunoglobulinas, naudojamas kitoms virusinėms infekcijoms (parvoviruso sukeltai lėtinei anemijai, Argentinos hemoraginei karštinei) gydyti, todėl tiriama jo nauda gydant gripą.

**Apibendrinimas.** Dėl kintančių cirkuliuojančių virusų tipų kasmet vis sunkiau prognozuoti gripo epidemijas, jų intensyvumą ir trukmę. Visais atvejais gripas gali komplikotis į kvėpavimo nepakankamumą ar net dauginį organų disfunkcijos sindromą. Svarbiausia sunkaus gripo prevencija – tin-

kamu metu atlikta vakcinacija. Gripo vakcina rekomenduojama pasiskiepyti rudens–žiemos laikotarpiu. Gripo sezono pradžia laikoma ankstyvas spalio mėnuo, pabaiga–balandžio–gegužės mėnesiai. Norint užtikrinti gerą vakcinacijos kokybę būtina įsitikinti, jog į rinkoje esančią vakciną įtraukti šiuo metu vyraujančių virusų fragmentai.

Diagnozavus ligą, gydymas turi būti pradėtas per 48 val. nuo simptomų pasireiškimo. Skiriant priešvirusinį gydymą reikėtų atsižvelgti į imuninę ligo būklę, gretutines ligas. Tikslių rekomendacijų dėl gydymo skyrimo vėlyvesniame ligos laikotarpyje nėra, todėl tokiu atveju reikėtų spręsti atsižvelgiant į konkrečią klinikinę situaciją.



1 pav. Tiesinė krūtinės ląstos rentgenograma, atlikta ligoniui gulint.

**Paiškinimas.** 29 m. ligonis. Sunkus gripas, pasireiškęs ŪRDS (VUL SK duomenys).

## Literatūra

1. Dunning J, Openshaw P. Severe influenza: clinical features and treatment options. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2012; 8: 208-227.
2. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. Revised February 2010. [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf).
3. Public Health England. PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza (2015–16). Version 6.0, September 2015.
4. [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/457735/PHE\\_guidance\\_antivirals\\_influenza\\_2015\\_to\\_2016.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457735/PHE_guidance_antivirals_influenza_2015_to_2016.pdf).
5. Harper S, Bradley J, Englund J 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; 48: 1003–1032.