



# Профілактика, діагностика та лікування грипу у хворих на ХХН: Адаптовані клінічні рекомендації Української 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

[Українська асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки](#)

## Перелік скорочень:

ГХН – гостра хвороба нирок

ІНА – інгібітори нейрамінідази

ІС – імуносупресивне лікування

ПЛР - полімеразна реакція

ХОЗЛ – хронічна обструктивна хвороба легень

ХХН – хронічна хвороба нирок

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

**Вступ.** У світі щорічно грип є причиною до 650 000 смертей [1, 2]. За даними CDC USA у 2019-2020 р.р. грип спричинив 86 000 смертей [2]. Пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) належать до групи високого ризику щодо розвитку серйозних ускладнень та несприятливих наслідків інфікування грипом [2, 3].

Особливістю цього року є можливість комбінації грипу з COVID-19, що може суттєво ускладнити лікування та погіршити прогноз хворих на ХХН [4]. Саме тому, очевидною є необхідність профілактики та адекватного лікування грипу у цієї когорти пацієнтів. Пропоновані клінічні рекомендації мають на меті розподілити хворих на групи ризику інфікування вірусом грипу, запропонувати підходи до діагностики та лікування

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 [3-6].

### **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 ІV	ГХН ІІІ, ХХН V
Рівень добової протеїнурії	≤ 500 мг/д	> 500 < 3000 мг/д	≥ 3000 мг/д	≥ 7000 мг/д
ШКФ	≥ 60 мл/хв/м <sup>2</sup> або стабільний рівень ШКФ протягом останніх 3-6 місяців	30-59 мл/хв/м <sup>2</sup>	≤ 30 мл/хв/м <sup>2</sup>	≤ 15 мл/хв/м <sup>2</sup> або НЗТ

Артеріальна гіпертензія	I ст	I ст	II ст	II ст
ІС терапія	відсутня	Преднізолон $\leq 10$ мг/д	Преднізолон $\geq 20$ 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 [7-9]. 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 [10, 11].

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 [12].

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 [13-15].

### **Загальні рекомендації щодо діагностики грипу [8]:**

- тестувати пацієнтів груп ризику, з симптомами грипу, пневмонією або неспецифічними захворюваннями дихальних шляхів, якщо результати тестування вплинуть на вибір лікування [8, 11];
- досліджувати зразки з носоглотки;
- не слід визначати вірус грипу у крові, лікворі, сечі або випорожненнях;
- 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 грипозоподібну хворобу, пневмонію або неспецифічні респіраторні захворювання, якщо результати тестування вплинуть на вибір лікування ХХН III-V(A – III).

1.1.2. 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 III-V (A-III).

### **1.2. Госпітальний рівень:**

- 1.2.1. Обстеженню на грип та **SARS-CoV-2** підлягають усі пацієнти з гострими респіраторними проявами, пневмонією, лихоманкою або без неї, які потребують госпіталізації (A-II).
- 1.2.2. Обстежити на грип пацієнтів з ХХН I-V ст. з гострим погіршенням хронічної серцево-легеневої хвороби (наприклад, ХОЗЛ, астма, ішемічна хвороба серця або серцева недостатність) (A-III).
- 1.2.3. Протестувати на грип пацієнтів середньої, високої та дуже високої груп ризику з гострими проявами респіраторних симптомів або без (A -III).
- 1.2.4. 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).
- 1.2.5. 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 захворюваністю 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).
- 1.3.2. Перевагу слід віддавати забору зразків із носоглотки (A-II).
- 1.3.3. Наступними за інформативністю є зразки мазка з носа та горла (A-II).
- 1.3.4. 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.**

- 1.4.1. У амбулаторних хворих слід використовувати переважно швидкий молекулярний аналіз (тобто тести ампліфікації нуклеїнової кислоти) (A-II).
- 1.4.2. У госпіталізованих пацієнтів необхідно використовувати полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією (ПЛР) (A-II).
- 1.4.3. У госпіталізованих пацієнтів із ослабленим імунітетом застосовувати мультиплексні аналізи ПЛР для групи патогенних збудників системи дихання, включаючи віруси грипу (A-III).
- 1.4.4. Не використовувати швидкі тести на грип у госпіталізованих пацієнтів, за винятком випадків, коли недоступні більш чутливі молекулярні аналізи (A-III), а для підтвердження негативних результатів тесту на грип (A-II) слід проводити подальше тестування за допомогою ПЛР.
- 1.4.5. 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-III).
- 1.4.6. 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).

## **2. Лікування грипу**

### **2.1. Принципи лікування грипу:**

- 2.1.1. 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 I–III ст., які не мають високого ризику ускладнень грипу, із задокументованим або підозрюваним грипом, визначається незалежно від історії щеплень проти грипу у разі початку захворювання  $\leq 2$  днів (*C-I*).

## **2.2. Противірусне лікування**

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

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

2.2.3. Лікувати амбулаторних пацієнтів з неускладненим грипом протягом 5 діб пероральним осельтамівіром або інгаляційним занамівіром або одноразовою дозою внутрішньовенного перамівіру (*A-I*).

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 погіршується 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 покращується 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 покращується або погіршується, 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 необґрунтовано 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. Протівірусна профілактика**

#### **3.1. Призначення протівірусних лікарських засобів для профілактики грипу.**

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

3.1.2. Протівірусна 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 днів і продовжувати принаймні 7 днів 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, 5, 13].**

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 [9-14].

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

4.4. Попередня важка алергічна реакція на вакцину проти грипу, незалежно від компонента, який призвів до алергічної реакції, є протипоказанням до повторного вакцинування.

4.5. Вакцини 2020-2021 рр. містять такі компоненти [10-14]:

- 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)

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

	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)	0 мл/хв	600 мг	Дані відсутні
	мл/хв	200 мг	Дані відсутні
	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. [Kolesnyk M, Stepanova N, Snisar L, Liksunova L, Lebid L, Velychko M. Prevention, diagnosis and management of influenza in CKD patients: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian Association of Nephrologists and Kidney Transplant SpecialistsUkr J Nephrol Dial. 2020;4\(68\):4-10. doi: 10.31450/ukrjnd.4\(68\).2020.01.](#)

2. [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.](https://www.medscape.com/viewarticle/891265)
3. [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/index.htm Accessed: August 6, 2020.](https://www.cdc.gov/flu/index.htm)
4. [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/prevent/index.html. Accessed: August 6, 2020.](https://www.cdc.gov/flu/prevent/index.html)
5. [Kolesnyk M, Stepanova N, Dudar I, Krasnyuk E, Liksunova L, Snisar L. Management of chronic kidney disease patients during the COVID-19 pandemic: Adapted clinical guidelines of the Ukrainian association of nephrologists and kidney transplant specialists. Ukr J Nephrol Dial. 2020;3\(67\):4-9. doi: 10.31450/ukrjnd.3\(63\).2020.01](https://doi.org/10.31450/ukrjnd.3(63).2020.01)
6. [Flu Vaccine and People with Egg Allergies. Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\). Available at: https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccine-effectiveness-networks.htm. 2016 Sep 2; Accessed: August 16, 2020.](https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccine-effectiveness-networks.htm)
7. [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.](https://www.medscape.com/viewarticle/911374)
8. [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 Oct 14.](https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm)
9. [Recommended Immunization Schedules for Adults. Centers for Disease Control and Prevention \(CDC\). Available](https://www.cdc.gov/flu/immunization/)

- at: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>. 2017 Feb 27; Accessed: August 16, 2020.
10. [Brown T. Nasal Flu Vaccine Back on CDC List of Recommended Vaccines. Medscape Medical News. 2018 Feb 22. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/892970>.](#)
  11. [Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT. 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. 2019;68\(6\):e1-e47. doi: \[10.1093/cid/ciy866\]\(https://doi.org/10.1093/cid/ciy866\).](#)
  12. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh: hryp ta hostri respiratorni infektsii. MOZ. 2018, 141 s. [In Ukrainian].
  13. Mironenko A. P. Shvydka diahnozyka hrypu: vazhlyvist faktora chasu dlia unyknennia uskladnen. Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia». 2018;№ 3(424):19. [In Ukrainian].
  14. [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/index.htm>. Accessed: March 7, 2020.](#)
  15. [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;67\(5\):156-157. doi: \[10.15585/mmwr.mm6705e2\]\(https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6705e2\).](#)