

# GRIPO INFEKCIJA – KĄ TURĖTUME APTARTI ARTĖJANT NAUJAM GRIPO SEZONUI?

## INFLUENZA – WHAT SHOULD WE DISCUSS BEFORE THE NEW INFLUENZA SEASON?



**Monika Kuliešė**  
Lietuvos sveikatos  
mokslų universiteto  
Medicinos akademijos  
Infekcinių ligų klinika

### Santrauka

Gripo virusai Lietuvoje cirkuliuoja kasmet, dažniausiai nuo vėlyvo rudens iki ankstyvo pavasario, plinta lašiniu būdu per orą, sukelia ūminę respiracinę infekciją ir gali sukelti epidemijas bei pandemijas. Kiekvieno sezono metu pasaulyje registruojama 3–5 mln. sunkių ligos atvejų ir 250–500 tūkst. mirčių. Gripui būdinga staigi ligos pradžia, bendrieji (karščiavimas, galvos ir raumenų skausmas, nuovargis, silpnumas) ir kvėpavimo takų pažeidimo simptomai (sausas kosulys, gerklės skausmas, dusulys). Sunkesnė gripo eiga ir didesnė komplikacijų rizika būdinga asmenims, priklausantiems rizikos grupėms:  $\geq 65$  metų ir vyresniems,  $\leq 5$  metų vaikams, nėščiosioms ir sergantiesiems lėtinėmis ligomis. Veiksmingiausia gripo ir jo sukeltų padarinių kontrolės priemonė yra vakcinacija, todėl skiepijimas nuo sezoninio gripo yra rekomenduojamas prieš kiekvieną gripo sezoną rizikos grupėms priklausantiems ir su jais bendraujantiems asmenims.

**Raktažodžiai:** gripas, gripo infekcija, vakcinacija nuo gripo.

### Summary

Influenza is a highly contagious viral airborne disease that in Lithuania typically occurs during the winter months. Annual influenza epidemics result in high morbidity (three to five million cases of severe illness) and significant mortality rates (250,000 to 500,000 deaths) worldwide. Influenza is characterized by the abrupt onset of constitutional and respiratory signs and symptoms (e.g., fever, myalgia, headache, malaise, nonproductive cough, sore throat, and rhinitis). In addition, for people with chronic underlying medical conditions and those of 65 years old and older influenza is associated with significant adverse health outcomes, such as influenza-related hospitalizations and deaths. The most effective way to prevent potentially severe influenza and its complications is vaccination. Annual influenza immunization is recommended for the most vulnerable groups, such as adults aged  $\geq 65$  years and people with co-morbidities.

**Keywords:** influenza, influenza infection, influenza vaccination.

### Įvadas

Gripo virusai Lietuvoje paprastai cirkuliuoja kasmet, dažniausiai nuo vėlyvo rudens iki ankstyvo pavasario [1], o gripo sezonu laikomas laikotarpis nuo 40 iki 20 kitų metų savaitės [2, 3]. Gripas sukelia ūminę respiracinę infekciją, plinta lašiniu būdu per orą, sukelia epidemijas ir pandemijas. Kiekvieno sezono metu pasaulyje registruojama 3–5 mln. sunkių ligos atvejų ir 250–500 tūkst. mirčių [4, 5]. Gripui būdinga staigi ligos pradžia, karščiavimas, sausas kosulys, gerklės, galvos ir raumenų skausmas, nuovargis ir silpnumas [6]. Paprastai susirgus lengva ar vidutinio sunkumo ligos forma pasveikstama per savaitę, tačiau esant sunkiai ligos eigai gali išsivystyti gripo komplikacijos – vidurinės ausies uždegimas, virusinė ar bakterinė pneumonija, sunkus kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, miokarditas, perikarditas, meningoencefalitas ir kitos [7]. Sunkesnė gripo eiga ir didesnė komplikacijų rizika būdinga asmenims, priklausantiems rizikos grupėms [8]:

- 65 metų ir vyresniems asmenims;
- vaikams iki 5 metų;
- nėščiosioms;
- gyvenantiems socialinės globos ir slaugos įstaigose;
- sergantiems lėtinėmis širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo takų, inkstų, kepenų, kraujo, endokrininėmis, imuninėmis sistemos, onkologinėmis ligomis.

Veiksmingiausia gripo ir jo sukeltų padarinių kontrolės priemonė yra vakcinacija. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) rekomenduoja kasmetį rizikos grupėms priklausančių asmenų ir su jais bendraujančiųjų skiepijimą nuo gripo [9].

### Žmogaus gripo etiologija

Gripo virusas turi viengrandę segmentuotą RNR ir yra priskiriamas *Orthomyxoviridae* šeimai [10]. Pagal struktūrinius virusų matricos, nukleolinių ir M1 baltymų antigeninius skirtumus skiriami 4 tipai – A, B, C ir D [11]. Kiekvienas viruso tipas skiriasi serologinėmis savybėmis, kurias lemia viruso paviršiuje esančios hemaglutinino (HA) ir neuraminidazės (NA) molekulės [12]. Dažniausiai infekciją žmonėms sukelia gripas A ir B. Pagal skirtingas HA (kurių skiriama 1–18) ir NA(1–11) antigenines savybes skiriami skirtingi gripo A subtipai. Nuo 2009 metų kilusios pandemijos tarp žmonių cirkuliuoja 2 gripo A subtipai – gripas A(H1N1)pdm09 ir gripas A(H3N2) [13]. Gripui A būdingas didelis genetinis kintamumas dėl genų dreifo ar šifto. Įvykus mutacijoms, susidaro

## Moksliniai darbai

naujos viruso padarmės ar subtipai, todėl gripas A gali sukelti epidemijas ir pandemijas [14]. Gripas B genetiškai kinta mažiau, todėl paprastai pandemijų nesukelia. Jis į subtipus neskirstomas, tačiau išskiriamos 2 pagrindinės giminystės linijos – B (Jamagatos) ir B (Viktorijos) [15], kurios cirkuliuoja žmonių populiacijoje.

### Gripo viruso perdavimas

Dideli gripo viruso kiekiai išskiriami su infekuotų asmenų respiracinėmis išskyromis, todėl virusas plinta užsikrėtusiajam kosint ar čiaudint. Suklėjas perduodamas nuo žmogaus žmogui tiesiogiai su dideliais oro lašeliais (>5 mikronų dydžio) arba su smulkių dalelių aerozoliais [16]. Dideli oro lašeliai gali nukeliauti tik iki 2 m siekiantį atstumą, todėl šiam perdavimo keliui tarp infekuotojo ir infekcijai imlaus asmens būtinas nedidelis atstumas. Su smulkių dalelių aerozoliais virusų perdavimas galimas ir esant didesniai atstumui. Taip pat galimas užsikrėtimas netiesioginio kontakto metu, nuo užterštų paviršių rankomis pernešant sukėlėjus į gleivines [17]. Paprastai inkubacinis gripo infekcijos laikotarpis trunka nuo 1 iki 4 dienų (vidutiniškai 2) [18]. Suaugusieji gripo virusą iš kvėpavimo takų pradeda išskirti dieną prieš pasireiškiant simptomams iki 7 dienų nuo ligos pradžios. Vidutinė viruso išskiriamumo trukmė negydant antivirusiniais vaistais yra 4,8 dienos (95 proc. pasikliautinis intervalas nuo 4,3 iki 5,3 dienos), o po 8 dienų dažniausiai patogeno nebeaptinkama [19]. Įvairių studijų duomenimis, ilgesnis viruso išskyrimo laikotarpis būdingas vaikams (iki 10 dienų), vyresnio amžiaus pacientams, taip pat sergantiesiems lėtinėmis ligomis, imunosupresyviems, vartojantiems kortikosteroidus, sergantiems sunkiomis infekcijos formomis ir gali siekti 19–30 dienų [20–23]. Virusų nešiojimas nosiaryklėje be klinikinių simptomų būdingas 10–14 proc. užsikrėtusiųjų, ir, nors išskiriamas viruso kiekis mažesnis, tikimybė infekciją perduoti imliems asmenims, išlieka [24].

### Gripo infekcijos klinika

Prie kvėpavimo takų epitelio ląstelių gripo virusas, dalyvaujant HA ir NA, jungiasi per sialo rūgšties receptorius ir sukelia jų apoptozę bei nekrozę, dėl ko kyla uždegiminių citokinų audra [25], pasireiškia klinikiniai simptomai. Tipiškai gripo infekcijai būdingi ūminiai, per 24–48 val. atsiradę bendrieji sisteminiai ligos požymiai – febrilus karščiavimas, silpnumas, galvos skausmas, raumenų skausmas ir nuovargis kartu su respiraciniais simptomais – kosuliu, gerklės skausmu, dusuliu, sloga [26]. Vyresnio amžiaus pacientams, sergantiems gripu, dėl imuninės sistemos senėjimo įprastų gripo infekcijai simptomų gali ir nebūti. Vaikams, sergantiems gripu, dažnai pasireiškia vidurinės ausies uždegimas, pykinimas, vėmimas [27]. Remiantis tik klinikiniais simptomais, atskirti gripo infekciją nuo kitų respiracinių patogenų sukeltos ligos sudėtinga, nes klinikiniai simptomai persidengia ir, remiantis tik jais, diagnozės tikslumas yra ribotas. Tyrimų duomenimis, teigiama prognostinė vertė vartojant paprasčiausią gripo atvejo apibrėžimą (ūminis kosulys ir karščiavimas) laboratoriniais tyrimais patvirtintam gripui nustatyti siekia 51–88 proc. [26, 28, 29].

### Gripo komplikacijos

Dažniausiai nuo nekomplikuoto gripo pasveikstama per 3–7 dienas, nors kosulys ir bendras silpnumas gali išlikti iki 2 savaičių [30]. Esant sunkiai infekcijai ar turint rizikos veiksnių, gripas gali sukelti įvairių komplikacijų [31]. Viena dažniausių – pirminė virusinė ar antrinė bakterinė pneumonija.

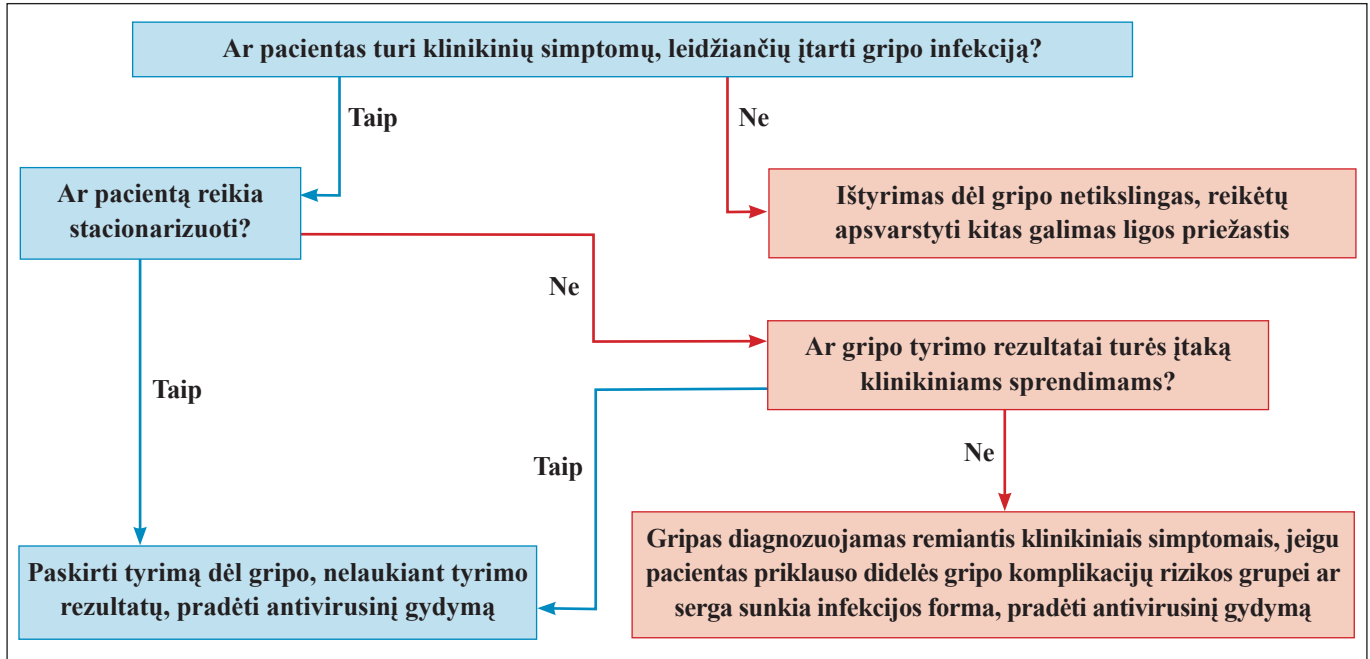
Sergant pirmine virusine pneumonija, gripo virusas tiesiogiai pažeidžia plaučių audinį. Būdingas užsitęsęs febrilus karščiavimas, dusulys, progresuojantis kvėpavimo funkcijos nepakankamumas [32]. Krūtinės ląstos rentgenogramoje paprastai matomi abipusiai retikuliniai ar retikulonoduliniai plaučių audinio patamsėjimai su / be konsolidacijos, intersticiniai infiltratai. Didelės rezoliucijos kompiuterinės tomografijos tyrimų vaizduose stebima peribronchovaskulinė ar subpleurinė konsolidacija ir / ar matinio stiklo vaizdas [33, 34]. C reaktyvusis baltymas (CRB) ir prokalcitoninas paprastai būna padidėję saikiai, bendrajame kraujo tyrime nebūna ryškios leukocitozės, neutrofilijos [35].

Gripo virusas, tiesiogiai pažeisdamas trachėjos ir bronchų epitelį, sukelia ląstelių apoptozę ir nekrozę, todėl gleivinė praranda apsaugines savybes. Šie pokyčiai didina bakterinės plaučių infekcijos riziką. Antrinę bakterinę pneumoniją reikėtų įtarti, jeigu ligonio būklė negerėja arba pablogėja po buvusio klinikinio gripo simptomų pagerėjimo, atsinaujinus febriliam karščiavimui, progresuojant kosuliui, dusuliui, pasireiškus skrepliavimui. Krūtinės ląstos rentgenogramoje stebima infiltracija dažniausiai būna vienoje skiltyje, gali susidaryti ertmių, skysčio sancaupų [34, 36]. Kraujo tyrimuose stebimas didėjantis CRB ir leukocitozė, nuokrypis į kairę [37]. Dažniausiai tipinę bakterinę pneumoniją sukelia *S. pneumoniae*, *S. aureus* ir *H. influenzae* [38]. Atipinės pneumonijos, sukeltos *M. pneumoniae* ir *C. pneumoniae*, atvejais būdinga poūmė ligos eiga, saikiai padidėję uždegiminiai rodikliai. Krūtinės ląstos rentgenogramose stebima atipinių patogenų paskatinta kelių skilčių pažeida su mazgine ar retikuline infiltracija, skilties ar segmento kolapsu, perihiliarineadenopatija [39].

Rečiau gripo virusas gali sukelti miokarditą ar perikarditą [40], pažeisti skeleto ir raumenų sistemą, sukeldamas miozită ar rbdomiolizę. Būdingas atkaklus pažeistų raumenų, dažniausiai kojų, skausmas, sunkiais atvejais – patinimas, čiuo-piami sukietėjimai. Kraujyje nustatoma ryškiai padidėjusi kreatinfosfokinazės koncentracija, taip pat aprašomi mioglobi-nurijos sukeltos inkstų nepakankamumo atvejai [41]. Gripas gali pažeisti ir centrinę nervų sistemą – sukelti encefalopatiją, encefalitą, aseptinį meningitą ar Guillaino-Barré'o sindromą [42, 43].

Pavojingiausia gripo infekcija asmenims, sergantiems lėtinėmis ligomis. Susirgus gripu, organizme padidėja uždegiminių citokinų koncentracija. Citokinų aktyvumas taip pat padidėja sergant cukriniu diabetu (CD), nutukus, vyresnio amžiaus pacientams. Gretutinėmis ligomis sergantys asmenys dažniausiai serga ne viena liga, todėl jų organizme citokinų gamyba būna labai padidėjusi. Susirgus gripu, citokinų koncentracija pasiekia kritinį lygį, todėl susiklosto labai palankios sąlygos susidaryti trombams, todėl pasireiškia išeminių širdies ligų paūmėjimas, infarktai, insultai [44]. Sergantiesiems

1 pav. Ištirimo dėl gripo infekcijos algoritmas gripo sezono metu



CD pacientams susilpnėja T ląstelių ir neutrofilų funkcijos, antikūnų gamyba, interleukinų produkcija, chemotaksis ir fagocitozė. Vadinas, CD didina gripo riziką ir lemia komplikacijų išsivystymą bei mirštamumą. Sergantieji CD gripo epidemijos metu hospitalizuojami 6 kartus dažniau, jų mirtingumas yra 3 kartus didesnis, palyginti su šia liga nesergančiais asmenimis [45]. Lėtinėmis plaučių ligomis sergantiems pacientams susirgus gripu padidėja gleivių produkcija, bronchų ir vazokonstrikcija, pažeidžiama dujų apykaita, pasireiškia kvėpavimo funkcijos sutrikimas ir lėtinės plaučių ligos paūmėjimas [46].

### Gripo diagnostika

Gripo diagnostika remiasi klinikiniais ir laboratoriniais diagnostikos kriterijais. Kliniškai gripas turėtų būti įtariamas visiems pacientams, kuriems pasireiškia ūminiai respiraciniai ir bendrieji simptomai gripo sezono metu. PSO gripo stebėsenai (angl. *The WHO global influenza surveillance*) naudoja 2 atvejų apibrėžimus, kurių kriterijais remiantis reikėtų įtarti gripo infekciją [47]. Į gripą panaši liga (angl. *influenza like illness*) apibrėžiama kaip iki 10 dienų trunkantis karščiavimas  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ir kosulys, o sunki ūminė respiracinė liga (angl. *severe acute respiratory infection*) nustatoma, kai dėl iki 10 dienų trunkančio karščiavimo  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  ir kosulio reikalinga hospitalizacija. Nors šie apibrėžimai yra pakankamai jautrūs ir specifiški naudojant juos gripo stebėsenai, vis dėlto visavertei gripo diagnostikai jie yra per menki [26, 28].

Laboratorinis gripo patvirtinimas rekomenduojamas sunkios būklės, imunosupresyviems, sergantiems gretutinėmis ligomis pacientams, taip pat jei yra sunkaus kvėpavimo takų pažeidimo simptomų ar reikalingas gydymas ligoninėje [48]. Diagnozė reikėtų patvirtinti ir ambulatoriškai gydomiems ligoniams, turintiems didelę komplikacijų riziką. Algoritmas, kuriuo Jungtinių Amerikos Valstijų ligų kontrolės ir prevencijos centras rekomenduoja remtis sprendžiant dėl laboratorinės gripo diagnostikos, pateiktas 1 pav. [49].

Laboratoriniais tyrimais gripą galima patvirtinti atliekant virusologinius pasėlius, greituosius antigeno testus, atvirkštinės transkriptazės polimerazių grandininę reakciją (RT-PGR), greituosius molekulinis tyrimus [50]. Kiekvieno tyrimo metodo jautrumas ir specifiskumas skiriasi priklausomai nuo tyrimus atliekančios laboratorijos, ligos trukmės iki tiriamosios medžiagos paėmimo, rūšies, paties tyrimo metodo. Geriausiai gripo diagnostikai tinka nazofaringiniai ir ryklės tepinėliai, tačiau infekcijai esant apatiniuose kvėpavimo takuose viršutinių kvėpavimo takų tepinėliai gali būti neigiami, todėl tokiu atveju turėtų būti tiriami bronchoalveolinis lavažas ar trachėjos aspiratas [51].

Virusologinių pasėlių rezultatų tenka laukti nuo 3 iki 10 dienų, todėl, nepaisant galimos išplėstinės genetinės ir antigeninės gripo viruso analizės, šio tyrimo metodo klinikinėje praktikoje taikyti nerekomenduojama [48].

Greitieji gripo antigeno diagnostikos testai yra lengvai atliekami, rezultatai gaunami per 10–15 min. ir yra naudingi atmetant diagnozę. Nors šių testų specifiskumas yra pakankamai didelis (90 proc. ir daugiau), pagrindinis tyrimo trūkumas – mažas jautrumas, įvairių tyrimų duomenimis, siekiantis iki 50–70 proc., todėl, esant neigiamam tyrimo atsakymui, gripo infekcijos patikimai atmesti negalima [52, 53].

Naujaisiais greitaisiais molekuliniais diagnostikos testais per 15–30 min. galima nustatyti gripo viruso nukleino rūgščių buvimą kvėpavimo takų mėginiuose, jų jautrumas (90–95 proc.) ir specifiskumas yra dideli [52]. Nors šis tyrimo metodas gali atskirti gripą A ir B, tačiau padermių subtipavimas yra negalimas.

RT-PGR – specifiskas, jautrus ir greitai atliekamas tyrimas yra pirmojo pasirinkimo gripo diagnostikos metodas [54]. PGR metodu atliekamas ir gripo virusų tipavimas bei subtipavimas, taip pat nustatomi kiti kvėpavimo takų infekcijas sukeliantys virusai – respiracinis sincitinis, adenovirusai, metapneumovirusai, rinovirusai, koronavirusai, kt. Kai nėra galimybės atlikti laboratorinio tyrimo, gripo infekciją reikėtų diagnozuoti remiantis epidemiologiniais duomenimis ir klinikiniais simptomais.



## Gydymas

Antivirusinis gydymas turėtų būti skiriamas hospitalizuojamiems, sergantiems sunkia, komplikauta arba progresuojančia gripo forma bei turintiems didesnę gripo komplikacijų riziką pacientams, sergantiems įtariamu arba patvirtintu gripu [51]. Gydymą rekomenduojama pradėti kaip įmanoma greičiau, per 48 val., nelaukiant laboratorinio patvirtinimo [51, 55, 56]. Pradėti gydymą ir vėliau nei po 48 val. nuo simptomų pradžios tikslinga tuomet, kai yra klinikinių požymių, atspindinčių besitęsiančią virusų replikaciją, nes net vėlesnis antivirusinių medikamentų kursas turi įtaką geresnei ligos prognozei, mažesnei komplikacijų rizikai, trumpesnei ligos eigai [57–59]. Nėščiosioms antivirusinis gydymas rekomenduojamas tomis pačiomis dozėmis bet kuriuo nėštumo trimestru – pradėtas per 3 dienas sumažina mirties ir kvėpavimo nepakankamumo riziką, tačiau net ir skiriamas vėliau turi teigiamą efektą [60]. Pacientai, kuriems yra įtariamas gripas, turėtų baigti visą paskirtą antivirusinio gydymo kursą, neatsižvelgiant į neigiamus pradinius tyrimo rezultatus [61]. Ambulatoriniams ligoniams, neturintiems sunkaus gripo rizikos veiksnių, sergantiems nekomplikuotu įtariamu ar patvirtintu gripu, ankstyvas (per 48 val.) gydymas antivirusiniais medikamentais taip pat svarstytinas, nes, atsitiktinės imties klinikinių tyrimų duomenimis, sutrumpina karščiavimo ir ligos simptomų laiką, palyginti su placebo grupe [51]. Pažymėtina, kad pradėjusiems sveikti ligoniams antivirusinis gydymas nereikalingas. Taip pat empirinis antivirusinis gydymas netikslingas visiems karščiuojantiems ir lengvai sergantiems asmenims mažo gripo aktyvumo zonoje.

Gripui gydyti rekomenduojami NA inhibitoriai oseltamiviras ir zanamiviras [51]. Šios grupės vaistai veikia ir gripą A, ir gripą B, o virusų jautrumas jiems išlieka pakankamai didelis [62]. Stacionarizuoti ir sunkios eigos gripu sergantys pacientai turėtų būti gydomi oseltamiviru *per os* ar *i.v.*, nes šiais atvejais zanamiviro efektyvumo įrodymų nepakanka [56]. Oseltamiviro, skiriamo vartoti per burną, įprastinė dozė (75 mg 2 k./p.) turėtų būti koreguojama ligoniams, sergantiems inkstų nepakankamumu. Vaistas nerekomenduojamas pacientams, kurių kreatinino klirensas yra <10 ml/min. Zanamiviras, inhaliuojamasis preparatas, turėtų būti atsargiai skiriamas asmenims, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga, dėl galimo bronchospazmo. Įprastinė gydymo NA inhibitoriais trukmė yra 5 dienos, tačiau esant ilgesnei viruso replikacijos trukmei, kuri galima imunosupresyviems ligoniams, sergantiems užsitęsusių gripu, išliekant sunkiai būklei, svarstytinas ilgesnio gydymo kursas [51], tačiau tuomet didėja atsparių viruso padermių išsivystymo rizika. Gydymui didesnėmis oseltamiviro dozėmis (po 150 mg 2 k./d.) įrodymų dar trūksta, todėl šiandien jis nėra rekomenduojamas [63, 64]. Įrodyta, kad NA inhibitoriai mažina ligos trukmę, mirtinumą nuo gripo ir hospitalizacijų dažnį [57, 65], tačiau kol kas diskutuojama apie bendrą jų efektyvumą, žalos ir naudos santykį [56].

Adamantanų grupei priklausančių rimantadino ir amantadino gripui gydyti neberekomenduojama, nes jie neveikia gripo B viruso, gripas A dažniais atvejais šiems vaistams yra

atsparus, taip pat galima didelė nepageidaujamų reakcijų centrinei nervų sistemai tikimybė [51].

## Profilaktika

Gripo profilaktikai taikomos bendrosios priemonės, chemoprofilaktika ir specifinė profilaktika skiepais. Nespecifinėmis priemonėmis siekiama kontroliuoti viruso plitimą. Perdavimo tikimybę mažina gripo viruso plitimą ribojančios priemonės, taikomos asmens sveikatos priežiūros įstaigose, slaugos namuose ir kitose įstaigose, kur gydomi ar slaugomi rizikos grupių asmenys. Pirmąją ligos savaitę gripu sergančius asmenis rekomenduojama gydyti atskiroje palatoje. Įstaigos darbuotojams, kurie kontaktuoja su sergančiais gripu pacientais ir sergantiesiems, patariama dėvėti kaukes, laikytis rankų ir kvėpavimo takų higienos rekomendacijų, kosulio etiketo, vėdinti patalpas, valyti ir dezinfekuoti paviršius; įstaigų darbuotojams, susirgusiems gripu ar ūminėmis kvėpavimo takų infekcijomis, laikinai nekontaktuoti su pacientais ar globotiniais [48, 66].

Medikamentinei gripo profilaktikai skiriama NA inhibitorių zanamiviro ir oseltamiviro. Tačiau chemoprofilaktika negali pakeisti vakcinacijos ir vaistų skirti visuotinai nerekomenduojama. Medikamentinė gripo profilaktika turėtų būti svarstoma atsižvelgiant į konkretų atvejį ir grindžiama individualia paciento rizika išsivystyti sunkiam komplikuotam gripui [51]. Antivirusinių preparatų rekomenduojama skirti per 48 val. po kontakto su sergančiuoju gripu: neskiepytiems asmenims esant didelei gripo komplikacijų rizikai; sunkų imunodeficitą turintiems ligoniams ar vartojantiems imunosupresantus; institucionalizuotiems pacientams protrūkių metu; vakcinuotiems, didelę komplikacijų riziką turintiems asmenims, kai cirkuliuojančios viruso padermės neatitinka esančių vakcinoje; vakcinuotiems, didelę komplikacijų riziką turintiems asmenims, kuriems dėl gretutinių ligų gali nesusidaryti pakankamas imunitetas vakcinai, net ir esant geram vakcinosis ir cirkuliuojančių padermių atitikimui; nevakcinuotam medicinos personalui, turinčiam kontaktą su sergančiais gripu [67]. Pažymėtina, kad chemoprofilaktika padeda išvengti ligos, tačiau tikimybė įgyti virusą ir jį perduoti išlieka. Svarbu, kad imlumas infekcijai atsinaujina iš karto, nutraukus antivirusinių vaistų vartojimą [51].

Efektiviausia gripo profilaktikos priemonė, užtikrinanti imunitetą per visą gripo sezoną, mažinanti sergamumą, gripo komplikacijų riziką ir mirtinumą, yra vakcinacija [68]. Lietuvoje valstybės lėšomis yra skiepijami 65 metų ir vyresni asmenys, nėščiosios (bet kuriuo nėštumo laikotarpiu), asmenys, sergantys lėtinėmis ligomis nepriklausomai nuo jų amžiaus, sveikatos priežiūros įstaigų darbuotojai ir asmenys, gyvenantys socialinės globos ar slaugos įstaigose [69]. Vyresniems nei 6 mėnesių vaikams iki 8 metų pirmą kartą vakcinuojantis nuo gripo reikia suskiepyti 2 vakcinosis dozes su ne trumpesne kaip 4 savaičių pertrauka. Nėščiąsias skiepyti nuo gripo yra saugu bet kuriuo nėštume trimestru. Paminėtina, kad kiaušinio baltymui alergiškiems asmenims, kuriems alergija pasireiškia ne anafilaksinėmis reakcijomis, gripo skiepams jokių apribojimų nėra. Asmenims, kuriems alergija kiaušinio baltymui pasireiškia angioedema, kvėpavimo sutrikimu, vėmimu, pasikartojančiu vėmimu, esant epinefrino ar kitos skubiosios medicininės intervencijos poreikiui, skiepytis reko-

menduojama tomis pačiomis vakcinomis, tačiau skiepai turėtų būti atliekami sveikatos priežiūros įstaigoje, prižiūrint medicininiam personalui. Tik anksčiau buvusi alerginė reakcija į gripo vakciną yra kontraindikacija skiepytis nuo gripo.

2018–2019 metų gripo sezonu Lietuvoje yra prieinamos inaktyvintos trivalentės vakcinos, gripo rizikos grupėms skiepijamos valstybės lėšomis [70], ir inaktyvintos keturvalentės, kurių pacientai gali įsigyti savomis lėšomis [71]. Pagal PSO rekomendacijas, į trivalentės 2018–2019 metų gripo sezonu Šiaurės pusrutulyje naudojamos vakcinos sudėtį įtrauktos vakcininės gripo padermės nuo 2 gripo A (H1N1)pdm09 ir gripo A (H3N2) bei 1 gripo B (Viktorijos) subtipų, atitinkančios A/Michigan/45/2015(H1N1)pdm09, A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) ir B/Colorado/06/2017- (B/Victoria/2/87). Į keturvalentės vakcinos sudėtį papildomai įeina dar viena gripo B (Jamagatos) padermė B/Phuket/3073/2013-I(B/Yamagata/16/88) [72].

Lietuvoje skiepijimo sezoninio gripo vakcina laikotarpis prasideda rugsėjo–spalio mėnesiais, kai tik asmens sveikatos priežiūros įstaigos gauna sezoninio gripo vakcinas [69]. Šalyje didžiausias sergamumas gripu dažniausiai registruojamas sausio–kovo mėnesiais [73]. Remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis, tikslingiausia

pasiskiepyti nuo sezoninio gripo iki sergamumo gripu padidėjimo arba epidemijos paskelbimo, kuri Lietuvoje dažniausiai skelbiama vasario–kovo mėnesiais. Rekomenduojama skiepytis ir vėliau, viso gripo sezono metu, nes aktyvi gripo viruso cirkuliacija tęsiasi iki kovo–balandžio mėnesio [69]. Po vakcinos įskiepijimo imuninis atsakas paprastai susiformuoja po 2 savaičių [74]. Imuniteto trukmė skiriasi priklausomai nuo vakcinuotojo amžiaus, lėtinių ligų ir imuninės sistemos būklės. Tikėtina, kad susidaręs imunitetas bus veiksmingas viso gripo sezono metu, tačiau, įvairių tyrimų duomenimis, apsauginių antikūnų kiekis palaipsniui mažėja ilgėjant laikui po vakcinacijos [75]. Atsižvelgiant į tai, kad gripo sezono pradžia yra nenuspėjama, sergamumas epideminį pasiekia žiemą, ir kad vakcinos sukeltas imunitetas sezono metu gali sumažėti, JAV ligų kontrolės ir profilaktikos centro Vakcinacijos patariamasis komitetas pasiskiepyti nuo gripo siūlo iki spalio pabaigos [75]. Vaikams nuo 6 mėnesių iki 8 metų, kuriems reikalingos 2 vakcinos dozės, pirmasis skiepas turėtų būti skiepijamas iškart atsiradus gripo vakcinoms, kad antrasis skiepas būtų įskiepijamas iki spalio pabaigos. Pažymėtina, kad vakcinos turėtų būti prieinamos ir vakcinacija tęsiama visą gripo virusų cirkuliacijos laikotarpį.

### Literatūra:

- Commission of the European Communities. Council Recommendation of 13 July 2009 on Seasonal Influenza Vaccination. *Off J.* 2009;L 353, 13/7/09, 1-12.
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas. Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2012 m. sausio 30 d. įsakymo NR. V-58 „Dėl gripo ir ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų epidemiologinės priežiūros taisyklių patvirtinimo“ pakeitimo. *Valstybės žinios.* 2013;(V-182):55–60.
- Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymas. Dėl gripo ir ūminių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų epidemiologinės priežiūros taisyklių patvirtinimo. *Valstybės žinios.* 2012;15–665(V-58).
- Rondy M, Castilla J, Launay O, et al. Moderate influenza vaccine effectiveness against hospitalisation with A(H3N2) and A(H1N1) influenza in 2013–14: Results from the InNOVE network. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 May;12(5):1217–24.
- Neumann F, Hernandez-Neuta I, Grabbe M, et al. Padlock Probe Assay for Detection and Subtyping of Seasonal Influenza. *Clin Chem.* 2018 Sep;64(10).
- Ito Y. Clinical Diagnosis of Influenza. *Methods Mol Biol.* 2018;1836:23–31.
- Voordouw BG, van der Linden PD, Simonian S, et al. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: Impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med [Internet].* 2003 May 12;163(9):1089–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.9.1089>
- (WHO) WHO. A Manual for Estimating Disease Burden Associated with Seasonal Influenza. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178801/1/9789241549301\\_eng.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/178801/1/9789241549301_eng.pdf?ua=1&ua=1). Accessed November 28, 2017. Who [Internet]. 2015;124. Available from: [http://www.who.int/influenza/resources/publications/manual\\_burden\\_of\\_disease/en/](http://www.who.int/influenza/resources/publications/manual_burden_of_disease/en/)
- World Health Organization. Meeting of the strategic advisory group of experts on immunization, April 2012 – conclusions and recommendations. Vol. 87, *Wkly Epidemiol Rec.* Switzerland; 2012. p. 201–16.
- Fujikura D, Miyazaki T. Programmed Cell Death in the Pathogenesis of Influenza. *Int J Mol Sci.* 2018 Jul;19(7).
- Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe.* 2010 Jun;7(6):440–51.
- Ferhadian D, Contrant M, Printz-Schweigert A, et al. Structural and Functional Motifs in Influenza Virus RNAs. *Front Microbiol.* 2018;9:559.
- Centers for Disease Control and Prevention. Types of Influenza Viruses [Internet]. 2017 [cited 2018 Nov 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm>
- Lowen AC. Constraints, Drivers, and Implications of Influenza A Virus Reassortment. *Annu Rev Virol.* 2017 Sep;4(1):105–21.
- Hay AJ, Gregory V, Douglas AR, Lin YP. The evolution of human influenza viruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2001 Dec;356(1416):1861–70.
- Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis.* 2007 Apr;7(4):257–65.
- Wong BCK, Lee N, Li Y, et al. Possible role of aerosol transmission in a hospital outbreak of influenza. *Clin Infect Dis.* 2010 Nov;51(10):1176–83.
- Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet (London, England).* 1999 Oct;354(9186):1277–82.
- Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol.* 2008 Apr;167(7):775–85.
- Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007 Sep;28(9):1071–6.
- Lee N, Chan PKS, Hui DSC, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis.* 2009 Aug;200(4):492–500.
- Suess T, Remschmidt C, Schink SB, et al. Comparison of Shedding Characteristics of Seasonal Influenza Virus (Sub)Types and Influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007–2011. *PLoS One.* 2012;7(12):2007–11.
- Loeb M, Singh PK, Fox J, et al. Longitudinal study of influenza molecular viral shedding in Hutterite communities. *J Infect Dis.* 2012 Oct;206(7):1078–84.
- Lau LLH, Cowling BJ, Fang VJ, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis.* 2010 May;201(10):1509–16.
- Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:499–522.
- Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000 Nov;160(21):3243–7.
- Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003–2004. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 May;25(5):395–400.
- Ohmit SE, Monto AS. Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis.* 2006 Sep;43(5):564–8.
- Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006 Mar;27(3):266–70.
- Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect.* 1992 Mar;7(1):26–37.
- Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2014 Jan;58(2):214–24.
- Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ [Internet].* 2013 Aug 23;347. Available from: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5061.abstract>
- Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics.* 2002 Oct;22 Spec No:S137–49.
- Walker CM, Abbott GF, Greene RE, et al. Imaging Pulmonary Infection: Classic Signs and Patterns. *Am J Roentgenol [Internet].* 2014 Feb 20;202(3):479–92. Available from: <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11463>
- Bafadhel M, Clark TW, Reid C, et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein in Hospitalized Adult Patients With Community-Acquired Pneumonia or Exacerbation of Asthma or COPD. 2008;
- Poetter-Lang S, Herold CJ. Community-acquired pneumonia. *Radiologe.* 2017 Jan;57(1):6–12.
- Sangil A, Calbo E, Robles A, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia among adults in an H1N1 pandemic year: the role of respiratory viruses. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Oct;31(10):2765–72.
- Ishiguro T, Kagiya N, Uozumi R, et al. Clinical Characteristics of Influenza-Associated Pneumonia of Adults: Clinical Features and Factors Contributing to Severity and Mortality. *Yale J Biol Med.* 2017 Jun;90(2):165–81.
- Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Mycoplasma pneumoniae: A Potentially Severe Infection. *J Clin Med Res.* 2018 Jul;10(7):535–44.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje

Straišnis recenzuotas