

**Щороку віруси грипу уражують близько 5-15% населення планети, викликаючи епідемії, які забирають життя 250-500 тис. людей та зумовлюють економічні збитки на суму від 1 до 6 мли доларів [1]. Під час пандемій, які виникають з інтервалом 11-40 років, кількість хворих на грип збільшується в 4-6 разів [2].**

Оцінюючи епідемічну ситуацію щодо грипу за останні 5 років, слід зазначити, що в епідемічний сезон 2009-2010 рр. у світі та Україні відбулося суттєве підвищення захворюваності на грип із великою кількістю ускладнених форм та летальних випадків, що були зумовлені появою нового пандемічного штаму вірусу A(H1N1)pdm. Хоча протягом наступних сезонів епідемії грипу, які виникали щороку, мали помірний за інтенсивністю характер, участь у них пандемічного штаму вірусу асоціювалася з тяжкими випадками в осіб молодого віку з супутньою патологією, які в деяких випадках закінчувалися летально. Щороку домінуючий збудник епідемії в Україні співпадав з таким у країнах Європи, що підтверджує заносний характер епідемії грипу в нашій країні.

Епідемічний сезон грипу 2012-2013 рр. характеризувався середньою інтенсивністю з досить пізнім початком епідемічного підйому та піком на 11-му тижні 2013 р., але з раннім початком циркуляції вірусів, який був зафіксований у грудні 2012 р. Графічне зображення динаміки захворюваності на грип та гострі респіраторні інфекції в 10 великих містах України подано на рисунку. Дані щодо захворюваності на грип та гострі респіраторні інфекції в Україні на щотижневій основі представлені на сайті [www.euroflu.org](http://www.euroflu.org).

Цікаво, що в епідемічному сезоні 2012-2013 рр. циркулювали віруси грипу, які належали до підтипів A(H1N1)pdm і A(H3N2), а також до типу В. Усього в цьому сезоні на культурі клітин було виділено 232 віруси грипу, з яких пандемічний вірус A(H1N1)pdm був представлений 106 ізолятами, вірус A(H3N2) – 60 ізолятами та вірус грипу типу В – 66 ізолятами.

Виявлення нових збудників грипу та їх ідентифікація повністю залежить від наявності і доступності лабораторних методів діагностики.

На сьогодні найбільш швидким у виконанні, специфічним та високочутливим є метод полімеразної ланцюгової реакції. Однак для його проведення необхідне відповідне обладнання і тест-системи.

Незважаючи на те що результат дослідження матеріалу від хворого методом полімеразної ланцюгової реакції можна отримати протягом одного робочого дня, метою цих досліджень є не стільки лабораторне підтвердження клінічного діагнозу, скільки моніторингу епідемічної ситуації щодо грипу в країні.

Метод виділення вірусів грипу на культурі клітин і курячих ембріонах не втратив своєї актуальності. Лише маючи виділений вірус, можна вивчати його генетичні та антигенні властивості, у т. ч. його чутливість до противірусних препаратів.

Нещодавно з'явився новий експрес-метод діагностики на основі імунохроматографічного аналізу, що не потребує додаткового обладнання. Метод було розроблено для діагностики грипу біля ліжка хворого з метою швидкого прийняття лікарем рішення про необхідність призначення специфічної противірусної терапії, особливо коли йдеться про тяжкий перебіг хвороби або несприятливий преморбідний стан пацієнта.

Починаючи з 1963 р., коли вперше було повідомлено про антивірусну активність амантадину, і до недавнього часу для лікування грипу застосовували препарати адамантанового ряду, зокрема римантадин (похідний адамантану). Ці препарати блокували йонні канали вірусу (M<sub>2</sub>-канали) і діяли лише на віруси грипу типу А. Близько 10 років тому було зафіксовано зниження ефективності цих лікарських засобів, пов'язане із виникненням мутацій у вірусах грипу, які зумовлювали резистентність вірусів до препаратів адамантанового ряду. Ці мутації генетично закріпилися у вірусах

А.П. Мироненко, д.м.н., Л.В. Радченко, С.В. Бабій, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

## Перспективи застосування противірусних препаратів у хворих на грип

і передаються спадково від одного покоління вірусів до іншого. Все це призвело до вимушеної відмови від застосування препаратів адамантанового ряду внаслідок їх неефективності.

На сьогодні єдиними специфічними препаратами, які діють саме на віруси грипу (як типу А, так і типу В) є так звані інгібітори нейрамінідази, до яких належать озельтамівір (Таміфлю) і занамівір. Вони пригнічують нейрамінідазу (вона забезпечує вірусу вихід з інфікованої клітини), внаслідок чого вірус не може вивільнитися із зараженої клітини, не проникає до неушкоджених клітин, прогресування процесу припиняється. Зрозуміло, що раціональним є застосування інгібіторів нейрамінідази на початкових стадіях хвороби (у перші 2 доби). Активний метаболіт озельтамівіру діє поза клітинами, затримує ріст вірусу грипу в умовах *in vitro*, припиняє реплікацію вірусу *in vivo*, зменшує виділення вірусів грипу типів А і В із організму.

Рекомендовано застосовувати ці препарати для лікування осіб із тяжкими формами грипу та людей із обтяженими станами з високим ступенем ризику розвитку ускладнень. Слід зазначити, що під час пандемії грипу, яка була зумовлена принципово новим вірусом грипу A(H1N1)pdm, лікування препаратом Таміфлю могло врятувати багато життів, уникнути ускладнень грипу. Чим раніше від початку хвороби розпочали лікування цим препаратом, тим сприятливішим був прогноз хвороби. Під час пандемії здійснювалось централізоване забезпечення препаратом медичних закладів.

Ситуація щодо виникнення резистентних до інгібіторів нейрамінідази вірусів грипу перебуває під постійним контролем. Дослідження, проведені за останні 5 років, виявили появу не більше ніж 1,4% резистентних форм вірусу, які не набули значного поширення. Частіше за все резистентні віруси виникали у разі застосування інгібіторів нейрамінідази у хворих із вираженими імунodefіцітними станами.

На сьогодні інгібітори нейрамінідази визнані найбільш ефективними засобами для лікування грипу; вони єдині, які Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує для етіотропного противірусного лікування тяжких форм грипу.

У наведеній вище таблиці 1 показано, що під час дослідження великої кількості вірусів грипу, які спричинили епідемію грипу в США у 2012-2013 рр., не було виявлено жодного резистентного до інгібіторів нейрамінідази вірусу.

Дослідження 68 українських штампів вірусів грипу, які викликали епідемію в нашій країні в епідемічному сезоні 2012-2013 рр., показало чутливість до озельтамівіру в 100% випадків (табл. 2).

Дослідження вірусів грипу як у світі, так і в Україні, виконані за останні роки, продемонстрували їх чутливість до інгібіторів нейрамінідази (озельтамівіру). Цей факт має можливість лікарям бути впевненими у тому, що препарат буде ефективним.

Широка практика застосування озельтамівіру (Таміфлю) в Україні бере свій початок з 2009 р. (рік виникнення пандемії). Водночас препарат був у наявності лише у лікарях, в які госпіталізували хворих, що звичайно утруднювало його використання в ранні терміни хвороби. На сьогодні препарат є в наявності і в лікарях, і в аптечній мережі. Таміфлю включений у протоколи лікування хворих на грип, у т. ч. дітей, починаючи з 1 року (накази МОЗ України від 07.11.2009 р. № 813 і № 814). Препарат з успіхом використовувався для лікування вагітних під час сезону грипу 2009-2010 рр., причому відзначався сприятливий профіль переносимості озельтамівіру.

Таблиця 1. Результати визначення резистентності вірусів грипу, виділених у США в епідемічному сезоні 2012-2013 рр., до інгібіторів нейрамінідази (з 1 жовтня 2012 р.)

Вірус	Озельтамівір		Занамівір	
	Кількість тестованих вірусів	Кількість резистентних вірусів (%)	Кількість тестованих вірусів	Кількість резистентних вірусів (%)
A(H3N2)	671	0	671	0
B	263	0	263	0
Пандемічний A(H1N1)2009	85	0	55	0

Таблиця 2. Результати визначення резистентності штампів вірусів грипу, виділених в Україні в епідемічному сезоні 2012-2013 рр., до інгібітору нейрамінідази озельтамівіру

Вірус	Кількість тестованих вірусів	Кількість резистентних вірусів (%)
A(H3N2)	27	0
B	24	0
Пандемічний A(H1N1)2009	27	0

Озельтамівір може застосовуватися також для профілактики грипу, у т. ч. після контакту з хворим (домашні осередки) та в період сезонного підйому захворюваності на грип.

Таміфлю залишається препаратом вибору не лише у разі сезонного грипу, а також у випадках необхідності лікування хвороби, спричиненої високопатогенними вірусами пташиного грипу A(H5N1) і A(H7N9) серед людей. Останній з'явився навесні 2013 р. у Китаї та зумовив тяжкі респіраторні порушення у людей і супроводжувався більше ніж 30% летальністю. Американські вчені у своїх дослідженнях довели ефективність цього препарату проти вірусу грипу A(H7N9) [3].

### Переносимість і профіль безпеки озельтамівіру

За даними об'єданого аналізу результатів 6 досліджень, у яких взяли участь дорослі пацієнти, які отримували лікування озельтамівіром протягом 5 днів, зафіксовано підвищення частоти нудоти та блювання порівняно із застосуванням плацебо [4]. Ці побічні реакції виникали у перші 2 дні від початку лікування та більше ніж у 90% хворих спостерігались одноразово. Частота нудоти значно знижувалась, якщо пацієнти приймали озельтамівір під час їди. Менше ніж 1% пацієнтів припинили лікування через побічні реакції. Безпечність озельтамівіру в осіб похилого віку була в цілому співставна з такою у пацієнтів віком молодше 65 років. У клінічних дослідженнях більше ніж 1000 дітей віком 1-12 років (більше ніж 300 – із бронхіальною астмою) отримували озельтамівір або плацебо протягом 5 днів. Найбільш частим побічним ефектом було блювання. Як і у дорослих, шлунково-кишкові порушення швидко зникали і були причиною відмови від лікування менше ніж у 1% випадків. Крім того, озельтамівір покращував функцію дихання у дітей із бронхіальною астмою [5, 6].

Отже, враховуючи чутливість циркулюючих вірусів грипу до озельтамівіру і накопичений світовий досвід використання цього препарату, застосування його для лікування та профілактики грипу є цілком виправданим, особливо з метою попередження ускладнень і летальних випадків у хворих.

### Література

- WHO checklist for influenza pandemic preparedness planning: [http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO\\_CDS\\_CS\\_R\\_IP\\_2005\\_4/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CS_R_IP_2005_4/en/).
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection // N Engl J Med. – 2010. – V. 362. – P. 1708-1719.
- Banovich T., Burnham A., Marathe B. et al. Neuraminidase inhibitor oseltamivir protects mice against lethal A/Anhui/1/2013 (H7N9) influenza virus infection // Options for the control of influenza. – Cape Town. – 2013. – P.198-199.
- Treanor J., Hayden F., Vrooman P. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group // JAMA. – 2000. – V. 283. – P. 1016-1024.
- Whitley R., Hayden F., Reisinger K. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2001. – №. 20. – P. 127-133.
- Hayden F., Klimov O., Tashiro M. et al. Neuraminidase inhibitor Susceptibility Network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses // Antiviral Therapy. – 2005. – № 10. – P. 873-877.

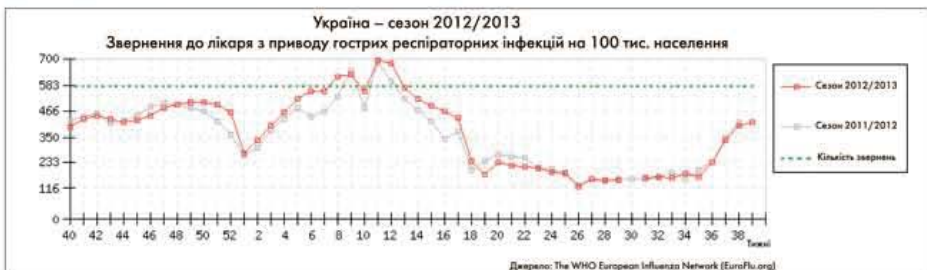


Рис. Динаміка захворюваності на грип та гострі респіраторні інфекції в Україні в епідемічному сезоні 2012-2013 рр. (за даними сайту [www.euroflu.org](http://www.euroflu.org)).