

УТВЕРЖДАЮ:
Директор Департамента охраны здоровья
и санитарно-эпидемиологического
благополучия человека Министерства
здравоохранения Российской Федерации
М.П. Шевырева

**Грипп у взрослых:
методические рекомендации
по диагностике, лечению,
специфической и неспецифической
профилактике**

под редакцией:
академика, профессора А.Г. Чучалина,
главного внештатного инфекциониста СЗФО
профессора Т.В. Сологуб

Санкт-Петербург
2014

УДК 616.921.5

ББК 54.142

Г85

Г85 **Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике** / под редакцией академика, профессора А.Г. Чучалина, главного внештатного инфекциониста СЗФО проф. Т.В. Сологуб. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. – 192 с.

ISBN 978-5-91542-239-0

Настоящие рекомендации являются продолжением ранее изданных в 2010 году методических рекомендаций по лечению и профилактике гриппа А(Н1N1). Настоящее издание включает в себя современные методы диагностики и лечения гриппа с учетом текущей эпидемической ситуации и в соответствии с рекомендациями ВОЗ. При написании стандартов лечения тяжелых и осложненных форм гриппа был учтен большой опыт работы сотрудников НИИ пульмонологии ФМБА России.

Издание подготовлено по заданию Правительственной комиссии по вопросам биологической и химической безопасности Российской Федерации (Протокол № 8 от 30 апреля 2013 года).

Авторы выражают искреннюю признательность нашим коллегам – врачам-инфекционистам стационаров и поликлиник, главным внештатным специалистам Красноярского края, Южного, Приволжского, Северо-Кавказского, Уральского, Сибирского, Дальневосточного и Центрального округов за конструктивные предложения по вопросам лечения и профилактики гриппа.

УДК 616.921.5

ББК 54.142

ISBN 978-5-91542-239-0

© Коллектив авторов, 2014

© Оформление. ООО «Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт»

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Учреждения-разработчики:

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, НИИ пульмонологии ФМБА России, Тихоокеанский государственный медицинский университет, Кубанский государственный медицинский университет, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Авторский коллектив:

Киселёв Олег Иванович	Директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, академик, руководитель Национального центра ВОЗ по гриппу
Чучалин Александр Григорьевич	Директор НИИ пульмонологии ФМБА России, академик, профессор
Авдеев Сергей Николаевич	Заместитель директора по научной работе НИИ пульмонологии ФМБА России, профессор
Сологуб Тамара Васильевна	Заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, заслуженный врач России, профессор
Цыбалова Людмила Марковна	Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Деева Элла Германовна	Заведующая Специализированной клиникой вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Цветков Валерий Владимирович	Младший научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Попов Александр Федорович	Профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета
Лебедев Василий Васильевич	Заведующий кафедрой инфекционных болезней Кубанского государственного медицинского университета
Тихонова Елена Петровна	Заведующая кафедрой инфекционных болезней Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Содержание

1. Введение	6
2. Методология	7
3. Область применения	10
4. Определение и классификация	11
5. Эпидемиология	13
5.1 Особенности современных эпидемий гриппа в России	16
5.1.1 Заболеваемость.....	16
5.1.2 «Дополнительная» смертность.....	17
5.1.3 Группы риска.....	18
5.2 Особенности пандемии гриппа А(Н1N1) 2009 г. в России	18
5.2.1 Начало, распространенность и продолжительность эпидемии гриппа А(Н1N1)рdm09 в России.....	22
5.2.2 Заболеваемость в период эпидемии гриппа А(Н1N1)рdm09 в России.....	23
5.2.3 Данные о госпитализации больных в период эпидемии гриппа А(Н1N1)рdm09 в России.....	23
5.2.4 Летальность в период эпидемии гриппа А(Н1N1)рdm09 в России.....	23
5.2.5 Группы риска в период эпидемии гриппа А(Н1N1)рdm09 в России.....	24
5.3 Птичий грипп у людей	25
6. Этиология	28
6.1 Общая характеристика вирусов гриппа.....	28
6.2 Характеристика пандемического вируса гриппа А(Н1N1)рdm09.....	29
7. Патогенез	31
7.1 Факторы патогенности современных пандемических вирусов.....	31
7.2 Характеристика пандемического вируса гриппа А(Н1N1)рdm09.....	33
8. Клинические симптомы и синдромы	35
9. Диагностика и лечение	42
9.1 Методы диагностики гриппа.....	42
9.2 Характеристика препаратов для лечения и профилактики гриппа.....	44
9.3 Основные принципы комплексной терапии гриппа.....	48
9.4 Выбор тактики ведения пациента.....	54
9.5 Рекомендации по диагностике и лечению амбулаторных пациентов.....	58
9.6 Рекомендации по диагностике и лечению госпитализированных пациентов.....	64
9.6.1 Среднетяжелая форма.....	64
9.6.2 Тяжелая/осложненная форма.....	72
9.6.3 Осложнения гриппа.....	86
9.6.4 Грипп у беременных.....	106

10. Профилактика.....	113
10.1 Неспецифическая профилактика	113
10.1.1 Профилактические мероприятия, направленные на источник инфекции	113
10.1.2 Профилактические мероприятия, направленные на механизмы и пути передачи.....	114
10.1.3 Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый организм	116
10.2 Специфическая профилактика.....	120
10.2.1 Виды гриппозных вакцин.....	122
10.2.2 Тактика и организация вакцинопрофилактики гриппа	123
10.2.3 Иммунизация инактивированными гриппозными вакцинами отечественного производства	130
10.2.4 Иммунизация живой гриппозной вакциной Ультравак	134
11. Литература.....	138
Приложение 1. Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе легкой степени тяжести	142
Приложение 2. Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести	152
Приложение 3. Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе тяжелой степени тяжести	168

1. Введение

Настоящие рекомендации являются результатом согласованного мнения группы авторов, которое выработано на основании собственного опыта, а также тщательного анализа данных отечественной и зарубежной литературы. В силу стремительно меняющихся представлений о патогенезе гриппа, расширения данных, касающихся эпидемиологии и лечения этой инфекции, появления новых методов диагностики заболевания, возникает необходимость в регулярном пересмотре и обновлении национальных рекомендаций. Основная цель клинических рекомендаций — обобщение данных по специфической и неспецифической профилактике гриппа, а также улучшение диагностики и качества лечения больных, как в амбулаторной практике, так и в условиях стационара. При составлении настоящих рекомендаций использованы самые современные данные, касающиеся вопросов этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения гриппозной инфекции. В представленной работе основное внимание уделено вопросам специфической и неспецифической профилактики гриппа, а также принципам комплексной терапии этой инфекции на всех этапах оказания медицинской помощи. Разработан алгоритм ведения больных с учетом особенностей патогенеза гриппозной инфекции и тяжести течения заболевания. Учитывая данные современной эпидемиологической обстановки, особое внимание уделено тактике ведения больных с тяжелыми и осложненными формами гриппа, а также терапии гриппа у беременных. Разработанные рекомендации могут быть полезны для специалистов, занимающихся проблемами гриппа и ОРВИ. Методические рекомендации адресованы врачам-инфекционистам, врачам общей практики, терапевтам и акушерам-гинекологам поликлиник и стационаров, а также реаниматологам, клиническим фармакологам и преподавателям медицинских ВУЗов и колледжей. Настоящие рекомендации могут служить основой для разработки стандартов оказания медицинской помощи на федеральном и региональных уровнях.

2. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств.

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств.

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок.
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок.
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок.
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев).
4	Мнение экспертов.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств.

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Методы, использованные для анализа доказательств.

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций.

Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs).

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Рабочая группа.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации.

Сила рекомендации (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - Good Practice Points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов. Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+.
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++.
D	Доказательства уровня 3 или 4. Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

3. Область применения

В настоящих рекомендациях основное внимание уделено вопросам диагностики, специфической и неспецифической профилактики, а также принципам и методам комплексной этиопатогенетической терапии гриппа на всех этапах оказания медицинской помощи пациентам с различным течением заболевания. Авторами предложен алгоритм ведения больных с учетом тяжести состояния и особенностей патогенеза гриппозной инфекции.

С учетом современных эпидемиологических данных, особое внимание уделено тактике ведения больных с тяжелыми и осложненными формами гриппа, а также беременных женщин. Практические рекомендации предназначены для врачей-инфекционистов, терапевтов поликлиник и стационаров, врачей общей практики, акушеров-гинекологов, а также для реаниматологов, клинических фармакологов и преподавателей медицинских ВУЗов и колледжей. Настоящие рекомендации могут служить основой для разработки стандартов оказания медицинской помощи больным гриппом на Федеральном и региональных уровнях.

4. Определение и классификация

Грипп (*франц. grippe*), *инфлуэнца* — острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С (семейство Orthomyxoviridae, род Influenzavirus). Данная инфекция имеет склонность к эпидемическому распространению, поражает все возрастные группы населения в различных географических условиях. Заболевание характеризуется коротким инкубационным периодом, быстрым циклическим течением, наличием интоксикационного и катарального синдромов с преимущественным поражением эпителия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Тяжелое течение гриппа сопровождается поражением нижних дыхательных путей с признаками дыхательной недостаточности, отека легких, сосудистого коллапса, отека мозга, геморрагического синдрома и присоединением вторичных бактериальных осложнений.

В Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10 пересмотра (МКБ-10, 1992 г.) нозологические формы гриппа входят в группу «Болезней органов дыхания» подгруппу **J10-J18 «Грипп и пневмония»**.

Таблица 3. Классификация гриппа в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти 10 пересмотра (1992 г.)

Рубрика	Нозологическая форма
J10	Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа
J10.0	Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован
J10.1	Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован
J10.8	Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован
J11	Грипп, вирус не идентифицирован
J11.0	Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован
J11.1	Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован
J11.8	Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован

В клинической практике, согласно рекомендациям ВОЗ [17], принято различать осложненные и неосложненные формы гриппа, а так же формы гриппа в зависимости от тяжести течения заболевания: легкую, среднетяжелую и тяжелую (таблица 4).

Таблица 4. Классификация гриппа в соответствии с рекомендациями ВОЗ

Форма тяжести заболевания	Клинические признаки
1. Неосложненный грипп	
легкая	Лихорадка, кашель, боль в горле, насморк, головная боль, мышечные боли, недомогание, отсутствие одышки. У больного могут присутствовать некоторые или все из перечисленных симптомов.
среднетяжелая	Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта: диарея или рвота (особенно у детей), отсутствие признаков дегидратации организма.
тяжелая	Наличие у некоторых больных атипичных симптомов или атипичной клинической картины гриппа (например: отсутствие лихорадки).
2. Осложненный грипп	
тяжелая	Одышка, гипоксия, и/или рентгенологических признаков поражения нижних дыхательных путей (пневмония), признаков поражения центральной нервной системы (энцефалопатия, энцефалит), тяжелой дегидратации организма, или наличие вторичных осложнений: почечная недостаточность, полиорганная недостаточность и септический шок. Наличие иных осложнений: рабдомиолиз, миокардиты.
	Обострение хронических заболеваний: бронхиальной астмы, ХОБЛ, хронического гепатита или почечной недостаточности, сахарного диабета, а так же целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний (например: застойной сердечной недостаточности).
	Любые другие заболевания, требующие госпитализации (например: бактериальная пневмония).
	Любые другие признаки и симптомы, указывающие на прогрессирование заболевания.

5. Эпидемиология

Более 800 лет со времен первой исторически зафиксированной эпидемии гриппа (1173 г.) до второй половины XIX столетия ученые не относили грипп к контагиозным, то есть заразным болезням. Считалось, что, так как грипп может молниеносно охватывать крупные населенные пункты и даже страны, то эта болезнь вызывается миазмами – вредоносными природе человека началами, распространяющимися на большие расстояния с потоками воздуха. И в этом есть доля истины, поскольку передается вирус преимущественно воздушно-капельным путем. Источником инфекции, как правило, является заболевший человек с явными и с еще не выраженными симптомами. Наибольшую опасность представляют больные в первые 5–6 дней болезни. Восприимчивость людей к вирусу гриппа высокая, но к вновь появляющимся субтипам вируса она особенно высока. Высокая интенсивность передачи возбудителя приводит к росту заболеваемости, увеличению частоты и тяжести эпидемий, а также увеличению числа антигенных изменений вирусов гриппа и одновременной циркуляции нескольких антигенных вариантов. До 1997 года считалось, что вирусы гриппа птиц при контакте человека с птицами не опасны для людей. Регистрировались редкие случаи заболеваний людей при непосредственном контакте человека с инфицированной птицей. Клиническая картина проявлялась в виде конъюнктивита или легких форм ОРЗ. Однако во время эпизоотий в Гонконге в 1997 г., Таиланде и Вьетнаме в 2003-2004 гг., во Вьетнаме в 2005 году были зарегистрированы заболевания людей, вызванные вирусами гриппа птиц, которые протекали с развитием тяжелых форм пневмоний и характеризовались высокой летальностью. Зафиксированы заболевания людей, вызванные подтипами H5N1, H7N7 и H9N7, а мировое сообщество находится в ожидании возможного появления нового вируса гриппа, чрезвычайно опасного для человека, против которого вакцинных препаратов пока не создано.

Заболеваемость гриппом, вне редких пандемий, характеризуется

ежегодными эпидемическими подъемами с выраженным сезонным характером. В странах Северного полушария эпидемии гриппа происходят, как правило, в зимний период. Однако спорадические случаи заболевания гриппом регистрируются также и в другие сезоны года. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодные эпидемии гриппа приводят примерно к 3-5 млн. случаев тяжелых форм заболевания и примерно к 250 000 - 500 000 случаев смерти. Большинство случаев смерти, связанных с гриппом, в промышленно развитых странах происходит среди людей 65 лет и старше. В некоторых тропических странах вирусы гриппа циркулируют круглый год, достигая одного или двух пиков во время дождливых сезонов.

Эпидемическая вспышка — кратковременное повышение заболеваемости в пределах одного коллектива, длящаяся в течение 1-2 инкубационных периодов.

Эпидемия — повышение уровня заболеваемости (превышающее эпидемический порог) до региона (области) и охватывающая, как правило, один сезон года. Эпидемический порог рассчитывается исходя из среднестатистического уровня заболеваемости за последние несколько лет.

Пандемия — эпидемия, характеризующаяся распространением инфекционного заболевания на территорию всей страны, территорию сопредельных государств, а иногда и многих стран мира.

Источник инфекции: больной человек в остром периоде заболевания, в том числе с легкой или бессимптомной формой, реже - реконвалесценты, выделяющие вирус в течение двух недель от начала заболевания. Возможно инфицирование людей вирусами гриппа животных или птиц. Наиболее значительные вспышки такого рода зарегистрированы в Нью-Джерси (1976) и Гонконге (1997). Первая была вызвана вирусом гриппа свиней А(HswN1) среди

военнослужащих, вторая - птичьим вирусом гриппа А(Н5N1).

Механизм передачи: воздушно-капельный. Реализуется воздушно-капельным, воздушно-пылевым, реже контактным, путями передачи. Вирус гриппа сохраняется в воздухе помещений в течение 2-9 часов, на бумаге, картоне, тканях – 8-12 часов, на коже рук – 8-15 часов, на металлических предметах и пластмассе – 24-48ч, на поверхности стекла – до 10 дней. С падением относительной влажности воздуха срок выживания вируса увеличивается, а при повышении температуры воздуха до 32°C – сокращается до 1 часа. Ежегодная высокая восприимчивость населения к гриппу определяется способностью вируса к антигенной изменчивости. Наиболее важным в эпидемиологическом аспекте является изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих поверхностные белки вирусов гриппа типа А и В.

Выделяют два основных механизма изменчивости:

1. *Антигенный дрейф* – точечные мутации в гене, связанные с эволюцией и иммуноселективным прессингом в пределах подтипа, позволяющие новому антигенному варианту вируса уходить от популяционного иммунитета, вызывая ежегодные подъемы заболеваемости;

2. *Антигенный шифт* – полная смена гемагглютинаина (НА) и/или нейраминидазы (НА) в результате реассортации генов (обмен фрагментами генома между разными вирусами при коинфекции чувствительного хозяина), а также возобновление циркуляции исчезнувшего штамма после длительной персистенции в организме хозяина.

Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа типа А приводит к быстрому распространению инфекции во всем мире (пандемия) с увеличением числа тяжелых форм заболевания и количества летальных исходов.

5.1 Особенности современных эпидемий гриппа в России

5.1.1 Заболеваемость

По данным Министерства здравоохранения и социального развития России, за период с 1986 по 2008 г. в нашей стране ежегодно регистрировали от 25,3 до 48,3 млн. случаев гриппа и других острых заболеваний верхних дыхательных путей. Максимальные показатели отмечали в городах с большой численностью населения (Москва, Санкт-Петербург и др.), где заболеваемость гриппом и ОРВИ превышала аналогичный показатель по России в 1,7 и 1,6 раза, соответственно. В городах с населением до и больше 1 млн. человек годовая заболеваемость составила 37,4 и 37,7 на 100 человек и была больше в 1,3 раза, чем по России в целом. При анализе динамики заболеваемости гриппом за период с 1990 по 2008 г. установлено, что среднегодовой уровень заболеваемости в Москве и Санкт-Петербурге снизился в 1,8 и 2,0 раза, а в городах с населением до 1 млн человек и более — в 1,5 и 1,4 раза соответственно. В целом по России темпы снижения показателей заболеваемости за этот период были в 1,4 раза меньше.

Гриппом и ОРВИ ежегодно заболевали 26,6% населения городов, в том числе 84,6% детского населения и 14% лиц старше 15 лет. Эпидемическая заболеваемость за эти же годы в среднем составила 7,1 на 100 человек всего населения городов, в том числе 4,4 на 100 человек среди взрослого населения и 20,1 на 100 человек среди детей. Таким образом, эпидемическая, как и годовая заболеваемость гриппом среди детей по сравнению с заболеваемостью среди взрослого населения была во много раз больше. За указанный выше период времени произошло уменьшение доли эпидемической заболеваемости в среднегодовой в 1,3 раза, особенно среди взрослых. Наиболее активной частью населению в период эпидемий гриппа были дети 7-14 лет, а в последние годы — и дети в возрасте от 3 до 6 лет.

По данным Министерства здравоохранения и социального развития России общая заболеваемость гриппом в 2009 году составила 8,5 на 100 человек, в

эпидемию 2010-2011 – 7,0 на 100 человек, а в период эпидемиологического подъема заболеваемости 2012-2013 года – 8,1 на 100 человек.

При анализе возрастной структуры заболеваемости установлено, что дети младших возрастных групп болели значительно чаще.

Таблица 5. Возрастная структура заболеваемости гриппом (на 100 человек)

Период	0-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-64 года	Более 65 лет
2009-2010	32,6	36,0	29,0	5,0	0,9
2010-2011	32,0	33,2	20,2	3,8	1,1
2012-2013	41,2	46,7	22,8	3,9	1,6

5.1.2 «Дополнительная» смертность

Эпидемии гриппа оказывают неблагоприятное влияние на смертность населения. Осложненные формы гриппа являются одной из основных причин смерти в мире. Тяжесть эпидемий гриппа всегда коррелирует с увеличением смертности населения от соматических болезней. Оценку влияния эпидемий гриппа на смертность населения принято проводить по «дополнительной» смертности.

«Дополнительная» смертность — число случаев смерти, превышающее ожидаемое число умерших в определенное время года в местности, охваченной эпидемией. В различные годы показатели «дополнительной» смертности по отдельным нозологиям были различны, что, вероятно, можно объяснить этиологическими и патогенетическими особенностями вирусов гриппа, циркулирующих в тот или иной период. Среди все классов заболеваний основное место в структуре «дополнительной» смертности от гриппа занимает класс болезней органов кровообращения (ИБС, ГБ, гнойный миокардит, перикардит, септический эндокардит), а затем класс болезней органов дыхания (внебольничная пневмония, хронический бронхит, эмфизема, бронхиальная астма). Среди других классов болезней можно отметить влияние эпидемий

гриппа на повышение смертности от злокачественных новообразований (преимущественно в группе лиц старше 50 лет), энцефалитов и менингоэнцефалитов, сахарным диабетом, болезнью Паркинсона и иммунодефицитных заболеваний. Наиболее часто смерть от гриппа и его осложнений регистрируется у лиц старших возрастных групп, страдающих одновременно хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Наличие других хронических соматических заболеваний еще более увеличивает возможность смертельного исхода [25].

5.1.3 Группы риска

На основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий можно выделить следующие группы риска развития осложненных форм гриппа, ассоциированных с высокой летальностью и показателем «дополнительной» смертности:

1. Дети до 5 лет (особенно дети до 2 лет);
2. Пожилые люди старше 65 лет;
3. Беременные женщины;
4. Взрослые и дети с наличием в анамнезе бронхиальной астмы, неврологических заболеваний, хронических заболеваний легких, заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний крови, эндокринных нарушений (сахарный диабет), заболеваний почек, печени и метаболического синдрома;
5. Лица с иммунодефицитным состоянием;
6. Лица младше 19 лет, длительно употребляющие аспирин.

5.2 Особенности пандемии гриппа А(Н1N1) 2009 г. в России

В отличие от эпидемий гриппа, практически ежегодно поражающих население, пандемии случаются гораздо реже, но имеют более тяжелые медицинские и социальные последствия. В таблице 6 представлены сравнительные характеристики пандемий гриппа за последние 100 лет, а в

таблице 7 — отличительные признаки пандемий гриппа.

Таблица 6. Пандемии гриппа 20-21 века

Пандемия	Год	Тип вируса	Количество заболевших	Количество смертельных исходов	Летальность
«Испанский» грипп	1918-1919	A(H1N1)	33% (500 млн)	20-50 млн	> 2,5%
«Азиатский» грипп	1957-1958	A(H2N2)	н/д	2 млн	< 0,2%
«Гонконгский» грипп	1968-1969	A(H3N2)	н/д	1 млн	< 0,1%
«Свиной» грипп	2009-2010	A(H1N1) - pdm09	> 622 482 лабораторно подтвержденных случаев	Около 20 000	0,03%

Прогнозирование пандемии бывает двух видов: отдаленное и оперативное. Важными моментами в прогнозировании пандемии является этиологический надзор и анализ направлений и скорости эволюции вирусов гриппа, вовлеченных в циркуляцию среди птиц, животных и человека. Уже в настоящее время анализ вирусных изолятов позволяет оценить степень их патогенности, уровень которой в отношении человека оценивается по данным анализа первичной структуры вирусного генома.

Анализ изолятов позволяет сделать несколько решающих выводов:

- выявить признаки устойчивой циркуляции подтипов вирусов,
- определить молекулярные признаки патогенности.

Совокупность генетических маркеров патогенности для таксономической группы патогенных организмов представляет собой типовой генетический паспорт патогена. Это понятие позволяет объективно оценить свойства нового вируса и использовать паспортные данные для средств молекулярной диагностики.

Скорость распространения и инфекционно-эпидемиологическая

характеристика очагов инфекции, включая семейные кластеры, также играют важную роль в характеристике пандемии.

Еще одной из главных характеристик пандемии является способность распространения инфекции за пределы региона: по отдаленным странам и континентам. Фактически именно масштабность распространения инфекции и позволяет декларировать пандемию.

В систематизированном виде отличия сезонного гриппа и пандемического представлены в таблице 7.

Факторы, определяющие появление пандемических вирусов гриппа:

- Превалированное распространение вируса гриппа птиц среди домашней птицы;
- Документированная передача вируса «птичьего» гриппа от человека к человеку.

Факторы, значение которых требует дополнительных данных и обоснований:

- Высокая патогенность вирусов гриппа птиц;
- Патогенность вируса в отношении животных;
- Способность НА вируса птичьего происхождения к связыванию как с птичьим типом рецептора (α-2,3-сиалилгалактозой – птичий тип), так и человеческим типом рецептора (α-2,6-сиалилгалактозой – человеческий тип);
- Длина стебля (ножки) нейраминидазы – мутации около 20 аминокислотных остатка;

Присутствие характерных мутаций гена белка PB2 (характерная позиция в 627, определяющая патогенность в отношении животных).

Таблица 7. Сравнительная характеристика пандемии и сезонной эпидемии гриппа

Пандемия гриппа	Сезонная эпидемия гриппа
Появление нового шифт-варианта вируса (рекомбинант, появившийся в результате антигенного шифта), к которому в популяции не сформирован иммунитет.	Циркулируют сезонные штаммы вируса, которые имеют точечную мутацию (антигенный дрейф). В популяции взрослого населения сформирован популяционный иммунитет.
Поражение до 30% населения.	Обычно поражает около 10% населения.
Увеличение частоты регистрации клинически тяжелых и осложненных форм с наличием острого респираторного дистресс-синдрома. Длительность заболевания увеличивается.	Заболевание обычно длится от 1 до 2 недель
Ощущается нехватка вакцин.	Достаточное количество вакцины.
Формирование резистентных штаммов вируса к некоторым противовирусным средствам (ощущается нехватка противовирусных препаратов вследствие ограниченного их выбора).	Возможен выбор противовирусных препаратов.
Повышение летальности в 3- 7 раз.	Обычные показатели летальности от гриппа (в США – 36 000 в год).
Увеличение частоты регистрации на ранних сроках заболевания первичных, вирусных пневмоний.	Пневмонии чаще бактериальной природы и является осложнением основного заболевания
Тяжелое течение заболевания регистрируется во всех возрастных группах.	Тяжелое течение заболевания наблюдается преимущественно у лиц пожилого возраста и у детей младшей возрастной группы.
Развитие пандемии возможно в любое время года.	Характерна сезонность, как правило, в зимний период.
Имеет двухволновый характер с наличием волны предшественника.	Обычно имеет одну волну заболевания.
Быстро распространяется по всему миру.	Сезонное распространение по континентам и странам с умеренной скоростью.
Критическое значение в обоих случаях имеют свойства эпидемического и пандемического вирусов. Генетические различия между вирусами и определяют в значительной степени пандемический потенциал вируса. Вирусы гриппа, вызывающие пандемии, принципиально отличаются от многих других вирусов.	

Пандемия гриппа А(Н1N1) 2009 года была вызвана вирусом смешанного (тройного) происхождения, содержащим в геноме гены вирусов свиней, птиц и человека [6]. В марте — апреле 2009 года в Мексике, а несколько позднее в Калифорнии было отмечено распространение гриппоподобных заболеваний, в большом проценте случаев сопровождающихся развитием тяжелых пневмоний. Вирусные изоляты, полученные от первых пациентов, принадлежали к подтипу А(Н1N1), однако антигенные различия сезонного вируса с Мексиканскими и Калифорнийскими вирусами А(Н1N1)_v, были просто поразительны. Контагиозность нового вируса и степень его патогенности свидетельствовали о высоком пандемическом потенциале. С марта 2009 года по январь 2010 года вирус распространился более чем в 210 странах мира.

5.2.1 Начало, распространенность и продолжительность эпидемии гриппа А(Н1N1)pdm09 в России

В России завозные случаи гриппа, вызванные пандемическим вирусом А(Н1N1)pdm09, начали регистрировать за четыре месяца до начала эпидемии в стране. Первые три случая заболеваний были выявлены в Москве с 21 по 10 июня 2009 года у россиян, прибывших из США и Италии [22]. На Дальнем Востоке первые заносы пандемического вируса гриппа произошли на 2-2,5 месяца позже по сравнению с европейской частью России. Однако эпидемия гриппа в России, вызванная вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, началась и более стремительно развивалась именно на Дальнем Востоке. К концу октября 2009 года эпидемия гриппа А(Н1N1)pdm09 была зарегистрирована практически во всех наблюдаемых городах Дальневосточного округа и в 8 из 11 городов Сибири и Урала. С отставанием на 1-2 недели к центральной части России эпидемия шла и из северо-западных городов — Калининграда, Мурманска. В Москве начало эпидемического подъема зарегистрировано на 41-й неделе, в Санкт-Петербурге — на 43-й неделе года. Большинство городов Поволжья, Центральной и Южной России были вовлечены в эпидемию позже — на 44-45-й неделях года. В целом по стране пик заболеваемости пришелся на 46-ю

неделю. Снижение заболеваемости началось с 48-недели в 39 городах, в том числе в Москве и Санкт-Петербурге. К концу декабря эпидемия в большинстве наблюдаемых городов закончилась и заболеваемость достигла сезонного уровня. В среднем продолжительность эпидемии составила 6,8 недель.

5.2.2 Заболеваемость в период эпидемии гриппа А(H1N1)pdm09 в России

Наиболее высокая заболеваемость (10,2-10,3 на 100 человек) была зарегистрирована в городах Дальневосточного и Сибирского регионов, особенно в Чите (19,2), Магадане (12), Южно-Сахалинске (11,7). Самая низкая — в Южном федеральном округе (5,7).

Заболеваемость детей 0-2 и 3-6 лет была традиционно высокая, но превышала среднюю эпидемическую заболеваемость за последние 20 лет всего на 2-7 единиц, тогда как в возрастной группе 7-14 лет превышение достигло 12,1 единицы, что было в 1,6 раза выше. Минимальная заболеваемость регистрировалась у лиц старше 65 лет (1,3 на 100 человек).

5.2.3 Данные о госпитализации больных в период эпидемии гриппа А(H1N1)pdm09 в России

В среднем процент госпитализированных за период эпидемии от числа заболевших гриппом и ОРВИ составил по всему населению 2,6%. Максимальные показатели госпитализации были в группе больных в возрасте 0-2 лет (5,3%), а минимальные — в группе лиц старше 65 лет (1,4%). При этом лиц преклонного возраста госпитализировали в 1,7 раза реже (1,4%), чем лиц в возрасте от 15 до 64 лет (2,4%).

5.2.4 Летальность в период эпидемии гриппа А(H1N1)pdm09 в России

Летальность от лабораторно подтвержденного гриппа А(H1N1)pdm09 в 49 городах, наблюдаемых ФЦГ (Федеральный Центр Гигиены), составила 3,2%. В возрастной структуре умерших от гриппа в эпидемию А(H1N1)pdm09 в сезон 2009-2010 гг. доля детей в возрасте от 0 до 17 лет составила 5,8%, а лиц в возрасте от 18 до 53 лет — 78,8%, что в первую очередь обусловлено высоким

абсолютным показателем численности взрослого населения. 12,8% смертельных исходов приходилось на лиц в возрасте от 54 до 64 лет, а 2,4% - на лиц старше 65 лет.

5.2.5 Группы риска в период эпидемии гриппа A(H1N1)pdm09 в России

Высокий риск тяжелого течения заболевания и возникновения осложнений отмечен в трех группах:

1. Беременные женщины, особенно в 3 триместре беременности;
2. Дети до 2 лет;
3. Пациенты, имеющие хронические заболевания дыхательной системы.

Анализ летальности выявил, что наиболее часто отягчающими обстоятельствами являлись:

1. Заболевания эндокринной системы (10,2%);
2. Ожирение (6,9%);
3. Иммунодефицитные состояния, включая ВИЧ, злокачественные болезни крови и новообразования (9,6%);
4. Заболевания сердечно-сосудистой системы (6,4%);
5. Беременность (4,5%).

Реже у таких пациентов, погибших от гриппа, регистрировались такие заболевания, как гепатиты, панкреатиты и болезни почек (в сумме выявлены в 8,3% случаев), хронические болезни легких (3,5%) и энцефалопатии (ДЦП, алкогольная энцефалопатия, эпилепсия) — в 2,2% случаев.

Таблица 8. Процент случаев заболевания, требующих госпитализации, проведения интенсивной терапии, а также закончившихся смертью, среди различных групп больных гриппом А(Н1N1)pdm09 [15]

Факторы риска	Госпитализация	Проведение интенсивной терапии	Летальность
<u>Хронические заболевания</u>			
Заболевания легких	10,3	17,2	20,4
Астма	17,6	9,8	5,3
Сахарный диабет	9,0	13,6	14,4
Заболевания сердечно-сосудистой системы	7,1	10,9	12,1
Заболевания почек	4,0	6,3	7,1
Заболевания печени	1,1	2,4	4,9
Заболевания нервной системы	4,0	7,0	13,9
Иммуносупрессивные состояния	5,0	6,7	12,5
Наличие 1 и более 1 хронического заболевания	31,1	52,3	61,8
<u>Беременность</u>			
Первый триместр	2,0	2,0	0,9
Второй триместр	7,0	5,0	2,5
Третий триместр	9,5	8,0	16,9
Всего	17,4	15,0	6,9
<u>Ожирение</u>			
1 степени	6,0	11,3	12,0
2 степени	7,0	10,0	15,8
3 степени	3,0	5,0	15,2

5.3 Птичий грипп у людей

Впервые грипп птиц был описан итальянским ветеринаром Эдуардо Перрончито в 1878 году под названием куриный тиф. Перрончито сообщил о вспышке высококонтагиозного заболевания, поражающего кур на фермах в окрестностях Турина (Италия). Вспышки европейской чумы птиц регулярно происходили в начале XX века в странах Европы, Африки и Азии. В 1925

болезнь попала в Северную Америку. Во второй половине XX века только за рубежом зарегистрировано 18 крупных эпизоотий. В 1901 была установлена вирусная природа возбудителя, но только в 1955 было доказано, что вирус, вызывающий «птичью чуму», является вирусом гриппа. В последние десятилетия стало очевидно, что некоторые вирусы гриппа птичьего типа способны вызывать заболевание у человека (таблица 9). Птичий грипп в отношении человека является зоонозной инфекцией, источник инфекции – больные дикие и домашние птицы. Свой эпидемический потенциал может иметь любой из регистрируемых субтипов птичьего гриппа, однако в последнее время наибольший интерес представляют вирусы H5N1 и H7N9. Именно с этими субтипами ассоциируется тяжелое течение заболевания и возможная передача от человека к человеку. Однако в ряде стран продолжают регистрировать новые случаи заболевания человека совершенно новыми субтипами птичьего гриппа. Только в 2013 году было зарегистрировано три новых вируса, способных вызывать заболевание у человека (H7N9, H6N1, H10N8).

Таблица 9. Птичий грипп у людей [38]

Субтип вируса	Год (страна)	Кол. случ.	Летальность	Клинические проявления
H7N7	1959 (США)	1		Гепатит
	1977 (Австралия)	1	0%	Конъюнктивит
	1980 (США)	1	0%	Конъюнктивит
	1996 (Великобритания)	1	0%	Конъюнктивит
	2003 (Нидерланды)	89	1,1%	Конъюнктивит Поражение верхних дыхательных путей
	2013 (Италия)	3	0%	Конъюнктивит
H5N1	1997 (Гонконг)	18	33%	Тяжелое поражение респираторной системы
	2003-2013 (Азия, Европа, Африка)	648	59,2%	Тяжелое поражение респираторной системы
H9N2	1999 (Гонконг)	11	0%	ОРЗ
H7N2	2003 (США)	1	0%	Конъюнктивит
	2007 (Великобритания)	4	0%	Гриппоподобное заболевание, конъюнктивит
H7N3	2003 (Италия)	7	0%	Конъюнктивит
	2004 (Канада)	2	0%	Конъюнктивит
	2006 (Великобритания)	1	0%	Конъюнктивит
	2012 (Мексика)	2	0%	Конъюнктивит
H10N7	2004 (Египет)	2	0%	Температура и кашель
	2010 (Австралия)	7	0%	Конъюнктивит Поражение верхних дыхательных путей
H7N9	2013 (Китай, Тайвань, Гонконг)	147	30%	Тяжелое поражение респираторной системы
H6N1	2013 (Тайвань)	1	0%	Пневмония
H10N8	2013 (Китай)	1	100%	Тяжелое поражение респираторной системы

6. Этиология

Возбудитель гриппа был открыт только в 30-х годах 20 века. Так в 1933 г. английские исследователи W. Smith, C. Andrewes и P. Laidlow открыли возбудителя гриппа у людей. В СССР первые штаммы вируса гриппа А были выделены А.А. Смородинцевым и сотрудниками (публикация в Lancet, 1936 г.), а в период между 1940 и 1953 гг. были открыты новые серологические типы вируса гриппа В и С, значительно уступающие по своему эпидемиологическому значению вирусу гриппа А. На сегодняшний день выделено более тысячи штаммов вирусов гриппа от человека и от разных представителей фауны. Данные последней классификации приведены в таблице 10.

Таблица 10. Классификация вирусов гриппа

Порядок	Семейство	Род	Вид
<i>Mononegavirales</i>	<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenzavirus A</i>	<i>Influenza A virus</i>
		<i>Influenzavirus B</i>	<i>Influenza B virus</i>
		<i>Influenzavirus C</i>	<i>Influenza C virus</i>
		<i>Isavirus</i>	<i>Infectious salmon anemia virus</i>
		<i>Thogotovirus</i>	<i>Thogoto virus</i> <i>Dhori virus</i>

6.1 Общая характеристика вирусов гриппа

Вирус гриппа — это оболочечный РНК содержащий вирус. Вирус гриппа имеет сферическую или нитевидную форму диаметром 80-120 нм, в центре находится генетический материал, заключённый в липопротеидную оболочку, на поверхности которой имеются «шипы», представленные гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N). Вирionная (-)РНК фрагментирована и состоит из 7-8 фрагментов с суммарной молекулярной массой 6×10^6 Да, кодирующих как структурные, так и неструктурные белки. Например, геном вируса гриппа А

состоит как правило из 8 фрагментов, 10-11 генов, кодирующих 10-11 белков: гемагглютинин (HA), нейраминидаза (NA), Nucleoprotein (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP: nuclear export protein), PA, PB1 (polymerase basic 1), PB1-F2 и PB2.

Антигенные свойства внутренних белков вириона (M1 и NP) определяют принадлежность вируса гриппа к роду А, В или С (Букринская, 1986; Maskie, 2004). Вирус гриппа А встречается как людей, так и у животных, в то время как варианты В и С поражают преимущественно людей. Дальнейшее деление вирусов гриппа А и В проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA). В соответствии с антигенной специфичностью поверхностных гликопротеидов HA и NA в настоящее время известно 18 подтипов HA и 11 подтипов NA. Для вирусов гриппа С характерна значительно большая стабильность как антигенных, так и биологических свойств. Геном вирусов гриппа С представлен лишь 7 фрагментами, кодирующими 9 белков, причем функции гемагглютинина (HA), нейраминидазы (NA) выполняет лишь один универсальный поверхностный гликопротеид HEF (haemagglutinin-esterase fusion).

6.2 Характеристика пандемического вируса гриппа А(H1N1)pdm09

Филогенетический анализ позволил установить происхождение тройного реассортанта вируса А(H1N1)pdm09 из вирусов H1N1, H1N2, H3N2 птиц, свиней и человека (таблица 11).

Таблица 11. Происхождение тройного реассортантного вируса A(H1N1)pdm09 из вирусов H1N1, H1N2, H3N2 птиц, свиней и человека

Ген	Субтип	Родительская линия	Вид-хозяин
HA	H1N2	Североамериканская свиная	Свинья
NA	H1N1	Евразийская свиная	Свинья
M	H3N2	Евразийская свиная	Свинья
PB2	H3N2	Североамериканская птичья	Птицы
PB1	H1N1	Человеческая	Человек
PA	H1N2	Североамериканская птичья	Птицы
NP	H3N2	Североамериканская свиная	Свинья
NS	H3N2	Североамериканская свиная	Свинья

7. Патогенез

Любое инфекционное заболевание – результат двустороннего взаимодействия микро и макроорганизма. Высокая изменчивость вирусов гриппа привела к появлению новых подтипов, которые в постоянной борьбе за выживание хорошо адаптировались к современным условиям и оказались способны генерировать нескоординированный воспалительный ответ макроорганизма.

Входными воротами для вируса гриппа являются клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей (носа, трахеи, бронхов), что объясняется наличием на поверхности этих клеток большого количества сиаловых рецепторов (6` сиалилактозамин). Тропность вирусов гриппа преимущественно к мерцательному эпителию дыхательных путей обуславливает локализацию первичного очага инфекции и клиническую картину заболевания.

7.1 Факторы патогенности современных пандемических вирусов

Вирусные белки, сначала входящие в состав вирусной частицы, а затем и синтезированные на основе вирусного генома, обуславливают весь функциональный потенциал микроорганизма, активно вмешиваются в биохимические процессы клетки и участвуют в ингибировании иммунного ответа хозяина. Наиболее существенный вклад в патогенность вирусов гриппа А вносят белки: HA, PB1, PB2, NS1 (таблица 12).

Таблица 12. Функции белков вируса гриппа и факторы патогенности [1]

Белок	Функции и факторы патогенности
HA	Адсорбция, проникновение в клетку и раздевание вируса. Изменения в сайте расщепления обуславливают изменение тропизма вируса и скорости инфекционной активации.
NA	Инвазия в слизистые оболочки дыхательных путей и отделение почкующихся вирионов от клеточных рецепторов с последующей диссеминацией. Активирует расщепления HA. Изменения в структуре NA способствуют выработке резистентности к ингибиторам нейраминидазы.
M1	Импорт ядерного РНП, участвует в сборке вирусных частиц.
M2	Его тетрамеры образуют ионные каналы. Изменения в структуре этого белка приводят к изменениям активности ионного канала, резистентности к амантадину. Действует на клеточные ионные каналы, что приводит к развитию отека тканей легких.
NP	Является частью транскрипционного комплекса; обеспечивает ядерный/цитоплазматический транспорт vРНК. Ответственен за видовую температурную адаптацию вирусов.
PA	Эндонуклеаза расщепляет клеточные мРНК, кэпированные фрагменты которых затем используются в качестве затравок в синтезе вирусных мРНК. Участвует в протеолизе вирусных и клеточных белков.
PB1	РНК-зависимая РНК-полимераза участвует в синтез вирусных РНК.
PB2	Участвует в синтез вирусных РНК. Усиливает активности полимеразы при высокой температуре.
NS1	Образует димер, который ингибирует экспорт поли-А-содержащих мРНК из ядра, контролируя тем самым экспрессию клеточных генов. Способствует усилению супрессии иммунной системы и противовирусной защиты, за счет антиинтерфероновой активности. Кроме того, NS1, возможно, способен подавлять интерфероновый ответ в вирусинфицированных клетках.
NS2 (NEP)	Nuclear Export Protein (NEP), структурный белок вируса гриппа. Ранее назывался NS2-белком и считался неструктурным. Опосредует экспорт из ядра клетки вирусных рибонуклеопротеидов (vRNPs).
PB1-F2	Субъединица вирусной РНК-полимеразы, усиливает проапоптотическую активность, фактор апоптоза макрофагов.

На сегодняшний день имеются данные о том, что в репродукции вируса гриппа принимают участие и непосредственно клеточные белки, кодируемые 287 генами [10] (таблица 13).

Таблица 13. Функции некоторых клеточных белков в репродукции вируса гриппа

Белок	Функция в репродукции вируса гриппа
Протеинкиназа С	Интеграция вируса в клетку на уровне эндосом.
Клеточные протеазы	Протеолитическое расщепление и активация НА.
Гуанозинтрифосфат	Поддержание пула ГТФ необходимо для синтеза вирусных РНК на стадии репликации и транскрипции.
МАРК/ERK (МЕК) киназы	Ядерный экспорт вирусного РНП из ядра в цитоплазму.
G-связывающий белок	Активация основных сигнальных систем клетки, от чего зависит синтез белка и активация экспрессии клеточных генов.
Протеинкиназа СК (казеин-киназа)	Фосфорилирование вирусных белков и контроль их ядерной транслокации.
АТФ-зависимы протонные каналы	Развитие ацидоза в эндосомах на стадии рН-зависимой конформационной активации фьюзогенной активности НА.
Hsp90	Ядерно-цитоплазматический транспорт и самосборка вирусной РНК-полимеразы на стадии инициации репликации синтеза вирусных мРНК и репликации геномной вирусной РНК.

7.2 Характеристика пандемического вируса гриппа А(Н1N1)pdm09

Проведенный анализ функциональных доменов белков вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 показал, что современные пандемические вирусы гриппа имеют ряд принципиальных генетических дефектов, совокупность которых позволяет отнести их к умеренно патогенным вирусам [23]:

1. Зависимость сайта протеолиза НА от мембранной сериновой протеазы, что значительно снижает скорость инфекционной активации и делает ее зависимой от адсорбции вирусов на клетках;

2. Рамка считывания для дополнительного белка PB1-F2 (фактор апоптоза макрофагов) трижды прерывается стоп-кодонами, что приводит к отсутствию синтеза этого белка в инфицированных клетках. Именно этот генетический признак является принципиальным отличием современного пандемического вируса A(H1N1)pdm09 от вируса A(H1N1) 1918 года, вызвавшего пандемия «Испанка» [2];

3. COOH — концевая делеция PDZ связывающего домена белка NS1 — важного регуляторного участка, играющего ключевую роль в активации сигнальных систем клетки через PI3-киназы.

К признакам патогенности современных пандемических вирусов можно отнести следующие:

1. HA и NA — кооперативные особенности протеолиза и индукция цитокинового шторма, прямая токсичность HA, связанная с наличием домена токсина скорпиона, модулирующего активность K^+/Na^+ - ионных каналов [13]. Строение сайта протеолиза HA свидетельствует о возможном проявлении нейровирулентных свойств пандемического вируса [12];

2. M1 - Zn^{2+} - фингер мотив, вовлеченность в контроль ядерного экспорта в ядерных порах [1];

3. M2 - мутации в положениях E14-F55 — влияют на трансмиссивность пандемического вируса [1]. Ключевая роль в генерировании свободных радикалов кислорода и модуляции ионных каналов (АТФ — зависимых K^+/Na^+ - ионных каналов) [5];

4. NS1 и NS2 — противостояние системе интерферона[7] и иммуносупрессия — наличие консенсус-последовательностей Эбола-подобного иммуносупрессивного домена. Контроль ядерного экспорта в ядерных порах в партнерстве с клеточным белком CPSF30 — ослабленность данного типа контроля [11,14];

5. Способность вируса индуцировать индивидуальную реакцию на инфекцию в популяции молодых людей.

8. Клинические симптомы и синдромы

Грипп — острое инфекционное заболевание. Длительность инкубационного периода при гриппе колеблется от нескольких часов до 7 дней, чаще всего она составляет 2-3 дня. Заболевание начинается остро и характеризуется резким повышением температуры тела до 38°C и выше, наличием выраженных симптомов интоксикации (озноб, головная боль, ломота в суставах, боль в мышцах и при движении глазных яблок) с последующим присоединением катарально-респираторных симптомов (сухость слизистых верхних дыхательных путей, першение в горле, саднение или боли за грудиной, сухой кашель, одышка).

Сердечно-сосудистая система. Частота пульса соответствует температуре тела, реже отмечается относительная брадикардия или тахикардия. У больных старшего возраста могут появиться жалобы на боли в области сердца, приступы стенокардии. Артериальное давление в период разгара заболевания имеет тенденцию к снижению. На ЭКГ выявляются типичные для токсикоза изменения: снижение и зазубренность зубца Р, снижение зубца Т в различных отведениях, относительное удлинение интервала Q-T, удлинение интервала P-Q.

Желудочно-кишечный тракт. При тяжелых формах гриппа аппетит может быть снижен вплоть до анорексии. Язык влажный, покрыт белым налетом. Стул чаще задержан, реже может быть его послабление. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, как правило, не специфичны, чаще связаны с изменениями тонуса вегетативной нервной системы под воздействием токсинов. Однако в период пандемии, вызванной гриппом A(H1N1)pdm09, желудочно-кишечные дисфункции наблюдались у четверти госпитализированных больных. Диспепсические явления у пациентов сохранялись в течение всего острого периода заболевания и проявлялись болями в животе разлитого характера, жидким стулом без патологических

примесей, наличием тошноты, а иногда и рвоты.

Центральная нервная система. Поражения центральной нервной системы наблюдаются при тяжелом течении гриппа и проявляются головокружением, нарушением сна, рвотой, менингизмом. При поражении периферической нервной системы имеют место локальные гиперестезии и парестезии кожных покровов, невралгии тройничного нерва, межреберных и других нервов. Особенно часто отмечаются функциональные нарушения со стороны вегетативной нервной системы в виде гиперемии лица, потливости, лабильности пульса.

Мочевыделительная система. Поражения мочевыделительной системы при неосложненном гриппе, как правило, не наблюдается, хотя на высоте лихорадки возможна незначительная протеинурия, как следствие токсикоза и циркуляторных расстройств.

Клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний, а также от серотипа вируса. В таблице 14 перечислены основные симптомы и синдромы пандемического гриппа А(Н1N1)рdm09, наиболее часто встречающиеся у госпитализированных больных [4]. При проведении клинической дифференциальной диагностики различных ОРВИ важно знать ведущие клинические и эпидемиологические симптомы этих заболеваний. Для каждой нозологической формы ОРВИ характерен определенный сезонный подъем заболеваемости и определенный набор клинических признаков (таблица 15). Кроме того, предлагается алгоритм диагностики гриппоподобных заболеваний, который может оказаться полезным врачам практического здравоохранения для осуществления ранней клинической диагностики этиологически различных вирусных инфекций.

Таблица 14. Симптомы и синдромы пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09 [4]

Синдром	Симптомы
Интоксикационный	Повышение температуры тела (82%)
	Боли в мышцах, ломота в суставах (48%)
	Головная боль (47%)
Катарально-респираторный	Кашель (98%)
	Одышка (51%)
	Боль в горле (50%)
	Фарингит (39%)
	Насморк (33%)
	Лихорадка в сочетании с кашлем и трахеитом (81%)
	Рентгенологические находки: мультифокальные изменения (27%), унифокальные изменения (18%), без патологических изменений (50%), плевральный выпот (4%)
Астено-вегетативный	Слабость (59%)
Диспепсический	Тошнота, рвота (18%)
	Диарея (13%)

В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 2-5 дней, исход благоприятный. Однако, по данным ВОЗ, у 10-30% госпитализированных больных возможно развитие осложненных форм гриппа, что значительно уменьшает шансы больного на благоприятный исход заболевания. Подобные осложненные формы течения заболевания характеризуются рядом неотложных состояний, как правило, являющихся результатом крайне тяжелого, гипертоксического течения инфекции, а также рядом вторичных осложнений (таблица 16).

Таблица 15. Ранняя дифференциальная диагностика гриппа и гриппоподобных заболеваний

Показатель	Этиология инфекции						
	Грипп	Птичий грипп	Коронавирус	Парагрипп	Аденовирус	РС-вирус	
Эпидемическая ситуация в странах мира на 21.01.14	США, Канада эпидемия Португалия эпидемия Турция региональные вспышки Страны Европы локальные вспышки Китай, Япония региональные вспышки	A(H7N9) Китай A(H5N1) Китай, Лаос, Тайланд, Камбоджа, Вьетнам, Индонезия, Бангладеш, Ирак, Египет, Нигерия, Турция, Пакистан, Мьянма, Джибути, Азербайджан, Канада	Очаги MERS-CoV Иордан, Кувейт, Оман, Катар, Саудовская Аравия, ОАЭ, Тунис, Франция, Германия, Италия, Великобритания	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	
Период подъема заболеваемости	Зима	Зима – весна	Осень – зима – весна	Осень – зима	Осень – зима – весна	Зима – весна	
Наиболее типичные клинические проявления	Температура тела	Более 38,0°C	Более 38,0°C	Более 38,0°C	37,0 – 38,0°C	Более 38,0°C	Менее 37,5°C
	Длительность температуры	2-5 дней	7-10 дней	5-10 дней	2-5 дней	5-10 дней	3-7 дней
	Интоксикация	Выраженная и сильно выраженная	Сильно выраженная	Выраженная	Умеренная или слабая	Умеренная или выраженная	Слабовыраженная
	Характер течения	Острое	Острое	Острое	Острое	Затяжное волнообразное	Острое и затяжное
	Катаральный синдром	Умеренно выраженный, выступает на второй план, с развитием трахеобронхита, возможен ОРДС	Отсутствует	Умеренно выраженный, экссудация слабая	С 1 дня, выраженный ринит, ларинготрахеит	С 1 дня, выраженный (ринит, тонзиллит, ларинго-трахеит, конъюнктивит)	С 1 дня, выраженный, в ½ случаев - бронхит и бронхиолит
	Кашель	Сухой надсадный кашель	Влажный кашель, нередко с примесью крови с развитием нижнего респираторного синдрома	Сухой, умеренно выраженный	Сухой, лающий, хриплый	Нарастающий влажный кашель	Сухой кашель с приступами удушья
	Поражение ЖКТ	Возможно при A(H1N1)	Диарея, возможно поражение печени, почек	Возможна диарея в начале заболевания	Отсутствует	В 20–30 случаев	Отсутствует
	Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Невыраженное	Резкое увеличение шейных л/у, возможен гепатолиенальный синдром	Невыраженное

Алгоритм диагностики гриппоподобных заболеваний

Слабость, снижение работоспособности, головная боль и катаральные явления
(насморк, боли в горле, кашель)



Температура тела нормальная или повышается
незначительно ($t < 37,5^{\circ}\text{C}$)

Температура тела высокая ($t > 38,5^{\circ}\text{C}$)



Умеренная интоксикация, ларингит, осиплость, огрубление голоса, афония. Сухой лающий кашель.

Умеренная интоксикация, ринит, обильные выделения из носа, мацерация кожи вокруг ноздрей, ухудшение обоняния.

Умеренная интоксикация, ринит, фарингит, приступообразный сухой кашель, одышка, цианоз губ.

Выраженная интоксикация, головная боль, сухой кашель с болями за грудиной, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок

Обильные выделения из носа, тонзиллит, конъюнктивит, выраженное увеличение шейных л/у, боли в животе и учащённый стул до 5-6 раз в сутки.

Умеренная интоксикация, ринит, фарингит. Сухой кашель с приступами удушья, астматический синдром (чаще у детей младшего возраста).



Парагрипп

Риновирусная инфекция

Респираторно-синцитиальная инфекция

Грипп

Аденовирусная инфекция

Респираторно-синцитиальная инфекция

Таблица 16. Осложненные формы гриппа

<p>1. Состояния, патогенетически обусловленные действием вируса гриппа</p>
<p>Вирусное поражение легких <u>Состояние обусловлено</u> распространенным воспалительным процессом в нижних отделах дыхательных путей. <u>Клинически проявляется</u> (на фоне течения гриппозной инфекции) дыхательной недостаточностью и возможным развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).</p>
<p>Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) <u>Состояние обусловлено</u> повреждением капилляров альвеолярных перепонки, воспалительными изменениями, развитием интерстициального и альвеолярного отека, последующим развитием интерстициального фиброза. <u>Клинически проявляется</u> развитием токсического геморрагического отека легких, острой прогрессирующей дыхательной недостаточности.</p>
<p>Токсический геморрагический отек легких <u>Клинически проявляется</u> (на фоне выраженной интоксикации) одышкой, цианозом, расстройством дыхания, появлением примеси крови в мокроте, развитием острой дыхательной недостаточности.</p>
<p>Ложный круп <u>Состояние обусловлено</u> отеком голосовых связок, рефлекторным спазмом мышц гортани. <u>Клинически проявляется</u> внезапным появлением приступа удушья, сопровождаемым тревогой, тахикардией с последующим развитием острой дыхательной недостаточности.</p>
<p>Острая дыхательная недостаточность (ОДН) <u>Состояние обусловлено:</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. В случае развития вирусной пневмонии: сокращением дыхательной поверхности легких, обструкцией бронхиального дерева;2. Редукцией функционирующих участков легких (ателектаз, коллапс);3. Неполноценной функцией дыхательных мышц;4. Нарушением в системе сурфактанта;5. Нарушением функции дыхательного центра или блокадой афферентных звеньев регуляции дыхательных мышц;6. Несоответствием между вентиляцией и перфузией;7. Ларингоспазмом. <p><u>Клинически проявляется</u> одышкой, акроцианозом, потливостью, тахикардией, нарушением ритма дыхания и нервно-психического статуса.</p>
<p>Острая циркуляторная недостаточность, инфекционно-токсический шок (ИТШ) <u>Состояние обусловлено</u> нарушением регуляции периферического кровообращения, нарушением микроциркуляции в жизненно важных органах, за счет действия вирусно-бактериальных токсинов.</p>

Клинически проявляется снижением АД, тахикардией, гипотермией, гипоксией, нарушениями гемостаза, отеком головного мозга, полиорганной недостаточностью.

Инфекционно-токсическая энцефалопатия (ИТЭ)

Состояние обусловлено выраженными расстройствами гемо- и ликвородинамики в головном мозге и повышением внутричерепного давления. Клинически проявляется сильной головной болью, рвотой, оглушенностью, возможно психомоторное возбуждение, расстройство сознания. Опасно развитием отека головного мозга, расстройства дыхания, комы.

Отек головного мозга

Состояние обусловлено гипоксией мозговой ткани, гиперкапнией, метаболическим ацидозом, гипертермией.

Клинически проявляется сильной диффузной головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, наличием менингеальных знаков, застойными явлениями в глазном дне, потерей сознания, судорогами, брадикардией и олигопноэ с развитием острой дыхательной недостаточности.

Острая иммуносупрессия (острая иммуносупрессия беременных)

Состояние обусловлено физиологической иммуносупрессией беременных и действием иммуносупрессивного домена в структуре белков вируса гриппа.

Неврологические осложнения (Менингит, энцефалит, арахноидит, энцефаломиелит, энцефаломиелополирадикулоневрит, моно- и полиневриты, синдром Гийена-Барре, радикулиты, невриты)

Синдром Рея

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (миокардит)

2. Вторичные осложнения гриппа

Вторичная пневмония

Состояние обусловлено присоединением бактериальной или грибковой флоры.

Септический шок

Состояние обусловлено присоединением бактериальной или грибковой флоры.

Осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы, тубоотиты, лакунарная и фолликулярная ангина)

Декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний (бронхиальная астма, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек)

9. Диагностика и лечение

9.1 Методы диагностики гриппа

Ранняя диагностика гриппа чрезвычайно важна для выбора тактики ведения больного, как на поликлиническом, так и на госпитальном этапе. В таблице 17 перечислены основные методы диагностики гриппа и их описание.

Таблица 17. Способы и методы диагностики гриппа

Методы диагностики	Описание
1. Беседа с больным	
Опрос жалоб больного	Необходимо уточнить наличие симптомов, как на момент осмотра, так и на момент заболевания.
Сбор анамнеза	Особое внимание следует уделить следующим моментам: <ul style="list-style-type: none">- когда и как остро началось заболевание;- как протекало заболевание с момента его начала;- имел ли пациент предшествующие заболевания контакты с больными гриппом;- проводилась ли вакцинопрофилактика от гриппа;- принимал ли пациент противовирусные препараты;- есть ли у пациента какие-либо сопутствующие хронические заболевания или иные состояния (беременность).
2. Данные объективного осмотра	
Осмотр	Оттенок и влажность кожных покровов (гиперемия, сухость видимых слизистых, инъектированность склер), положение и поведение больного, наличие одышки или затрудненного дыхания.
Пальпация	Пальпация лимфоузлов, ригидности грудной клетки, голосового дрожания.
Перкуссия	Перкуссия легких (сравнительная, топографическая).
Аускультация	Аускультация легких (тип дыхания, наличие дополнительных шумов: крепитация, шум трения плевры, хрипы).
Жизненно-важные показатели	Частота дыхательных движений, артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота пульса, термометрия.

3. Лабораторные и инструментальные методы исследования	
Клинический анализ крови	Без характерных особенностей для больных неосложненными формами гриппа. Используется в качестве скрининга на наличие иных острых/неотложных состояний.
Биохимический анализ крови	Без характерных особенностей для больных неосложненными формами гриппа. Используется в качестве скрининга на наличие иных острых/неотложных состояний, обострений сопутствующих хронических заболеваний. 1. Исследование газового состава крови (парциальное давление кислорода (PO_2), углекислого газа (PCO_2), pH, содержание кислорода (O_2CT), насыщение кислородом SaO_2 , концентрации HCO_3); 2. Исследование электролитного состава крови (натрий, калий, кальций, магний, неорганический фосфор, хлориды); 3. Исследование уровня факторов свертывания в крови;
ПЦР-диагностика	В настоящее время, по рекомендации ВОЗ, молекулярная диагностика является предпочтительным методом выявления вирусов гриппа. ПЦР обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с другими известными методами диагностики. Разработаны методики и алгоритмы тестирования, позволяющие определить тип вируса гриппа и расшифровать принадлежность вируса гриппа А к различным субтипам (H1, H3, H1v, H5), а также провести дифференциальную диагностику с возбудителями других респираторных инфекций.
Вирусологический метод	Используют для ретроспективной диагностики гриппа, идентификации циркулирующих штаммов, производства вакцин.
Иммунодиагностика	Рекомендуется использование быстрых методов детекции вирусных антигенов (иммунохроматографических, иммуносенсорных, флюорометрических) в качестве простых и удобных методов массовой иммунодиагностики, доступных широкой практике. Выявление антител в сыворотке крови экспресс-методом ИФА, для ретроспективной диагностики методом РПГА (парные сыворотки). Серологические методы остаются актуальными в эпидемиологической практике (мониторинг заболеваемости, оценка иммуногенности вакцин, изучение уровня естественного популяционного иммунитета).
Бактериологические методы	Бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование мокроты.

Пульсоксиметрия	Рекомендуется использование данного метода на всех этапах оказания медицинской помощи больным гриппом с целью ранней диагностики респираторных нарушений.
Спирометрия (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	Метод исследования функции внешнего дыхания, включающий в себя измерение объёмных и скоростных показателей дыхания. Рекомендуется проведение данного исследования больным гриппом среднетяжелой и тяжелой формы с целью оценки состояния аппарата дыхания и ранней диагностики рестриктивных/обструктивных нарушений. Основные показатели, оцениваемые при проведении спирометрии: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (отношение ОФВ1/ЖЕЛ, выраженное в процентах), пиковая объемная скорость (ПОС), мгновенная объемная скорость (МОС).
ЭКГ	Рекомендуется проведение электрокардиографии всем больным с диагнозом грипп или «гриппоподобное заболевание».
Рентгенография (томография) / флюорография	Рекомендуется проведение лучевой диагностики легких всем больным с диагнозом грипп или «гриппоподобное заболевание». При наличии в анамнезе воспалительных заболеваний придаточных пазух носа, рекомендуется проведение соответствующей лучевой диагностики всем больным гриппом вне зависимости от тяжести заболевания.

9.2 Характеристика препаратов для лечения и профилактики гриппа

Всемирной организацией здравоохранения для лечения и профилактики гриппа в первую очередь рекомендуются средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию [20]. В настоящее время в мире используется два поколения препаратов. Постепенно входят в практику препараты 3-го и 4-го поколений.

Первое поколение представлено хорошо известными Ремантадином и применяемым в Европе и США сходным с ним Амантадином.

К препаратам второго поколения относятся такие ингибиторы репродукции вирусов гриппа, как Арбидол и селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы - Реленза (занамивир) и Тамифлю (осельтамивир).

Препараты 3-го поколения представлены, главным образом, средствами, включающими ингибиторы протеолиза и протеинкиназ. Следует отметить возрастающую роль ингибиторов протеолиза в терапии вирусных инфекции. Этот класс препаратов в Российской Федерации представлен Апротинином (Аэрус, Контрикал).

Блокадой протеолиза достигается несколько важных патогенетических эффектов [21]:

- нарушение процессов созревания НА;
- нарушение селективного протеолиза вирусспецифических белков с образованием сигнальных пептидов;
- блокада активации клеточных металлопротеаз и эластазы нейтрофилов и макрофагов, как важнейших деструктивных компонентов инфекции в легких. Продукты протеолиза эластина легких являются индукторами терминальных стадий «цитокинового шторма».

В отношении ингибиторов протеинкиназ следует отметить, что действие на сигнальные системы клетки представляет собой принципиально новое решение в химиотерапии не только острых вирусных инфекций. Действие на сигнальные системы клеток, вовлеченных в обеспечение вирусной репродукции, эффективнее по сравнению с подавлением функциональной активности вирусоспецифических белков [20]. Это объясняется тем, что содержание сигнальных молекул в клетке существенно ниже, чем вирусных белков в фазу активной репродукции. Поэтому для достижения терапевтического эффекта достаточно использования невысоких доз препарата, а специфичность действия этих ингибиторов значительно снижает возможность развития побочных эффектов за счет блокады неадекватного ответа врожденного иммунитета.

Четвертое поколение противовирусных препаратов, вероятно, может иметь генетическую основу и включать в себя, в первую очередь, ингибиторы репродукции на основе малых интерферирующих РНК.

В таблице 18 представлен сравнительный анализ терапевтических свойств

наиболее известных препаратов, использующихся для лечения и профилактики гриппа [20].

Таблица 18. Основные препараты для лечения и профилактики гриппа

Группы лекарственных препаратов	Механизм действия/группы	Препараты	Оценка терапевтической эффективности
Основные этиотропные препараты	Блокаторы ионного канала белка M2	Ремантадин Альгирем / ОрвиРем	Для чувствительных штаммов – высокая.
	Ингибиторы нейраминидазы	Тамифлю Реленза	Высокая на ранних стадиях заболевания (первые 3 дня).
		Перамивир (в/в)	Высокая, в том числе для лечения тяжелого гриппа.
	Ингибиторы протеолиза	Апротинин (Аэрус, Контрикал) Амбен Е-амино-капроновая кислота	От высокой до умеренной.
	Специфический шаперон гемагглютинина вируса гриппа – ингибитор слияния	Арбидол	Средняя до относительно высокой.
Этиотропные препараты нового поколения	Ингибитор вирусной полимеразы	Т-705*	Относительно высокая.
	Ингибитор ядерно-цитоплазматического транспорта белка NP (РНП)	Ингавирин	Относительно высокая + противовоспалительная активность.
Этиотропные препараты, направленные на сигнальные системы клеток	Ингибитор активации G-белков и сигнальной системы ONOO	Ингибиторы протеинкиназ* Триазавирин*	Высокий терапевтический эффект в течение всего цикла репродукции.

Препараты интерферона		Человеческий лейкоцитарный ИФН Гриппферон	Невысокая и нестабильная эффективность.
		Интерферон-гамма (Ингарон) Интерферон-альфа (Альфарона*, Гриппферон) Комбинация интерферонов альфа и гамма: Ингарон + Альфарона	Высокая, профилактическая и лечебная на ранних стадиях заболевания.
Индукторы интерферона		Циклоферон Амиксин Лавомакс Кагоцел	Высокая эффективность.
Симптоматические и патогенетические препараты	Жаропонижающие (ингибиторы циклооксигеназы COX1 и 2)	Парацетамол (ацетомино-фен), Ибупрофен, Целекоксиб, Напроксен	Только симптоматическая.
	Дезинтоксикацион-ные препараты	Рутин Дигидро-кверцетин Араглин Аскорутин Витамин Е	Эффективны. Важный компонент дополнительной терапии сопровождения противовирусной терапии.
	Деконгестанты	Фенилэфрин Псевдо-эфедрин	Только симптоматическая (побочные эффекты - гипертензия, нарушения микроциркуляции).
	Антигистаминные	Фенирамин Тавегил Димедрол Кларитин	Только симптоматическая.

	Отхаркивающие	Флуимуцил Гвайфенезин Ацетил-цистеин Бромгексин Амброксол	Только симптоматическая.
	Противокашлевые	Декстро- меторфан Кодеин Солодка	Только симптоматическая.
	Витамины и их аналоги	Витамины С, В, Е, А Флавоноиды - Рутин, Аскорутин, Кверцетин, Дигидро- кверцетин	От средней до слабой, выраженный антиоксидантный эффект, ингибирование провоспалительны х факторов.
	Комбинированные препараты	Колдрекс ТераФлю Фервекс Колдакт и др.	Только симптоматическая. Противопоказаны при тяжелых формах гриппа.
Общеукрепляю щие средства		Элеутерококк Эхинацея Солодка	Только профилактическое, но не в очаге инфекции.

* - препараты, находящиеся на стадии клинических испытаний

9.3 Основные принципы комплексной терапии гриппа

Анализ практики лечения современного гриппа свидетельствует о превалировании в терапии гриппа симптоматических препаратов. По разным причинам, как общество, так и медицинские работники сохраняют предпочтение только к симптоматическим средствам лечения гриппа, не осознавая опасность пренебрежения противовирусными и патогенетическими препаратами.

Лечение современного гриппа должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. Поэтому одна из главных причин

невысокой эффективности лечения гриппа (в том числе и развития осложненных форм гриппа) — это неверное стартовое лечение, отсутствие принципов поэтапной терапии гриппа и комплексного подхода.

Особое внимание к пациентам с гриппом необходимо уделить в первые 4-6 дней заболевания. Даже при обычных симптомах гриппа необходимо одновременное назначение противовирусной терапии, противовоспалительных и жаропонижающих средств (B).

Главными задачами стартовой терапии являются:

1. Блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии, снижение вероятности диссеминации вирусной инфекции;
2. Подавление развития «цитокинового шторма», остановка провоспалительного ответа, ограничение очага инфекции;
3. Уменьшение продукции активных радикалов кислорода, способствующих изменчивости вируса и проявлению его патогенности.

Строгое соблюдение правил назначения стартовой терапии позволяет предупредить развитие осложнений гриппозной инфекции.

Основными приоритетами стартовой терапии являются:

1. Как можно более раннее назначение этиотропных препаратов с доказанной противовирусной активностью (с учетом резистентности циркулирующих штаммов вируса) (A);
2. Назначение противовоспалительных препаратов (ингибиторов ЦОГ-2, антигистаминных препаратов и ингибиторов Nf-kB) (B)
3. Дезинтоксикационная терапия, назначение антиоксидантов (B).
4. Своевременное назначение антибиотиков. В случае сочетания гриппозной инфекции с синуситами и ангиной (также при высокой частоте этих заболеваний в анамнезе) антибиотики назначают в рамках стартовой терапии (A).

Согласно принципу поэтапного лечения любая гриппозная инфекция рассматривается как потенциально тяжелое заболевание, угрожающее пациенту серьезными осложнениями. Сочетание противовирусной, противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии на начальном этапе в большинстве случаев позволяет ограничить развитие тяжелых форм заболевания и тем более предупредить смертельные исходы (В). В ранние сроки заболевания терапия должна быть направлена на ограничение распространения вируса и уничтожение инфицированных клеток. В более поздние периоды использовать препараты, способствующие активации апоптоза клеток (препараты интерферона и его индукторы) не рекомендуется и более того может только усугубить течение заболевания (В, уровень доказательств – 3,2). В зависимости от клинической формы заболевания инфекционный процесс длится от 5 до 14 дней и его можно условно разделить на следующие периоды: **в первые 3 суток** происходит развитие первоначальных симптомов заболевания, **3-6 сутки** – период острой фазы, **6-14 сутки** – период осложнений или реконвалесценции. Критической стадией заболевания является период от 6 до 12 суток. В этот период возможен переход от тяжелой клинической формы гриппа к гипертоксической и осложненной (D, уровень доказательств – 2+).

На протяжении всех этапов течения инфекционного процесса необходимо проведение противовирусной (целесообразно до 8-12 дня заболевания при неосложненном гриппе), противовоспалительной и дезинтоксикационной терапии. При гипертоксической и осложненной формах гриппа лечение больных, как правило, проводится в условиях ПИТ и даже на поздних сроках заболевания включает в себя все составляющие комплексной терапии гриппа с применением внутривенных форм противовирусных препаратов, антибактериальной терапией, ИВЛ и ТМОК (трансмембранная оксигенация крови).

При назначении противовирусных препаратов следует учитывать следующие особенности:

1. Высокая частота резистентность современных пандемических вирусов гриппа А(H1N1) к ремантадину и римантадин-содержащим препаратам (Антигриппин-Максимум) [3] (В). Однако, известно, что мутации лекарственной резистентности могут быть обратимы (А).

2. Ингибиторы нейраминидазы: ингаляционный препарат Реленза (занамивир), пероральный препарат Тамифлю (осельтамивир) высокоэффективны при назначении их в первые 36 часов заболевания [18] (А). Циркулирующие в России в 2007-2009 гг. штаммы вируса гриппа менее устойчивы к занамивиру, нежели осельтамивиру [8] (В). Больным осложненными формами гриппа в палатах интенсивной терапии наиболее подходящими формами введения ингибиторов нейраминидазы являются: ингаляционная (препарат Реленза) и внутривенная (препарат Перамивир).

3. Препарат Арбидол обладает широким спектром противовирусного действия, в том числе в отношении осельтамивир- и занамивир-устойчивых штаммов вируса гриппа, обладает низкой токсичностью, совместим с другими противовирусными препаратами и антибиотиками [18] (А).

4. Препарат Ингавирин помимо неспецифического противовирусного действия обладает также и выраженным противовоспалительным эффектом (D).

5. Учитывая тот факт, что современные пандемические вирусы гриппа А обладают сильным ингибирующим действием на механизмы врожденного иммунитета и, в частности, систему интерферонов, комбинированное применение интерферона-гамма и интерферона-альфа для профилактики и лечения гриппа у человека целесообразно с учетом выраженных побочных эффектов [19] (D). Препараты интерферонов альфа и гамма при интраназальном применении (Альфарона, Ингарон, Гриппферон) высокоэффективны в первые 3 дня заболевания и способствуют локализации процесса в верхних дыхательных путях, в острой стадии процесса – снижают выделение и распространение вируса в нижних отделах легких, что облегчает течение заболевания и снижает вероятность развития осложнений (D).

6. Индукторы интерферона (Циклоферон, Амиксин, Кагоцел, Тилорон)

сочетают в себе ряд положительных качеств: широкий спектр специфической активности, достаточная длительность противовирусного действия, высокий терапевтический индекс, способность опосредованно подавлять вирусную репродукцию (В). Ввиду более низкой токсичности и высокой биодоступности препаратом выбора из данной группы лекарственных средств является Циклоферон, назначение которого целесообразно в период реконвалесценции [19] (В).

7. Использование высокоэффективного ингибитора протеолиза препарата Аэрус (Апротин), а также ингибиторов протеаз (Контрикал, Амбен, Е-аминокапроновая кислота) в сочетании с Арбидолом или ингибиторами нейраминидазы может существенно повысить эффективность лечения при тяжелых и среднетяжелых формах гриппозной инфекции [20] (В).

8. Азоло-азины являются перспективным классом химических соединений с противовирусной активностью. Препарат Триазавирин первое лекарственное средство фармакологической платформы по разработке нового поколения препаратов с широким выбором лекарственных мишеней [26,27]. Триазавирин относится к нетоксичным препаратам и эффективен на всех стадиях заболевания. В настоящее время препарат находится на 3 фазе клинических испытаний (D).

На **рисунке 1** представлена схема развития гриппозной инфекции и поэтапная терапия.

Рисунок 1. Схема развития гриппозной инфекции и поэтапная терапия.



1-3 сутки	3-6 сутки	6-14 сутки
Развитие первоначальных симптомов заболевания	Период острой фазы	Период развития осложнений или реконвалесценции
Осельтамивир Занамивир Арбидол Апротинины (Аэрус) Ингавирин Ингибиторы ЦОГ Дезинтоксикация, антиоксиданты	Осельтамивир Занамивир Арбидол Апротинины (Аэрус, Контрикал) Ингибиторы ЦОГ Дезинтоксикация, антиоксиданты	Осельтамивир Занамивир Перамивир в/в Апротинины (Аэрус, Контрикал) Ингибиторы ЦОГ Препараты интерферона и его индукторы (в период реконвалесценции) Дезинтоксикация, антиоксиданты Антибактериальная терапия Респираторная поддержка ЭКМО, ТМОК (Экстракорпоральная трансмембранная оксигенация крови)

9.4 Выбор тактики ведения пациента

Ведение больного гриппом включает в себя следующие этапы:

1. Первичная диагностика «гриппоподобного заболевания»;
2. Оценка тяжести состояния больного и решение вопроса о госпитализации;
3. Выбор тактики лечения больного согласно тяжести состояния и наличию сопутствующих заболеваний/состояний;
4. Контроль состояния больного с целью ранней диагностики перехода заболевания в более тяжелую/осложненную форму.

Опорно-диагностическими критериями гриппа при первичном обследовании больного служат:

1. Регистрация заболевания в эпидемический сезон;
2. Наличие в анамнезе контакта с больным гриппом;
3. Острейшее начало с синдромом интоксикации;
4. Наличие лихорадки (острая, фебрильная, постоянного типа);
5. Ведущий синдром поражения респираторного тракта — трахеит (кашель, саднение и боли за грудиной);
6. В динамике заболевания симптомы интоксикации как правило опережают развитие синдромов поражения респираторного тракта;
7. Наличие дополнительного синдрома — геморрагического (носовые кровотечения, мокрота с прожилками крови).

На первом этапе оказания медицинской помощи больному гриппом может быть поставлен клинический диагноз «гриппоподобное заболевание», «ОРИ» или синдромальный диагноз.

В руководстве Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей от 2011 года приведены стандартные определения для легких и тяжелых форм ОРИ.

Определение случая ТОРИ (тяжелой острой респираторной инфекции).

Диагноз ТОРИ ставится в случае заболевания, возникшего в течение предшествующих 7 дней, потребовавшего госпитализации на ночь и характеризующегося следующими проявлениями:

- Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ – по результатам измерения или в анамнезе, А ТАКЖЕ
- Кашель, А ТАКЖЕ
- Одышка или затрудненное дыхание.

Примечания

- Требование "госпитализации на ночь" означает, что, по мнению лечащего врача, лечение больного должно проводиться в условиях стационара;
- Понятие «одышка или затрудненное дыхание» охватывает такие симптомы, как диспнея или нехватка воздуха, не связанные с заложенностью носа или с другими видами обструкции верхних дыхательных путей;
- Диагностический критерий «лихорадка в анамнезе» не требует документированного подтверждения и может основываться на сообщенной пациентом информации о перенесенной лихорадке или об ощущении повышенной температуры тела;
- ТОРИ может означать новое заболевание, развившееся на фоне основного патологического состояния или болезни с более длительным анамнезом;
- ТОРИ не является эквивалентом классической пневмонии и не всегда проявляется в виде пневмонии. Предполагается, что многие тяжелые респираторные нарушения, связанные с гриппом, обусловлены обострением, например, хронической болезни легких или сердца и не обладают признаками пневмонии, указывающими на необходимость госпитализации.

Определение случая «гриппоподобного заболевания».

Острое респираторное заболевание, возникшее в течение предшествующих 7 дней и характеризующееся следующими проявлениями:

- Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (по результатам измерения), А ТАКЖЕ
- Кашель.

Определение случая ОРИ.

Диагноз ОРИ ставится при остром развитии по крайней мере одного из следующих четырех симптомов респираторного заболевания:

- Кашель;
- Боль в горле (фарингит);
- Одышка;
- Острый насморк

А ТАКЖЕ

- На основании клинического заключения о том, что заболевание обусловлено инфекцией.

Примечание

- ОРИ может протекать как с повышением, так и без повышения температуры тела.

При первичном посещении пациента участковый врач решает вопрос о необходимости госпитализации пациента в стационар. Для этого, прежде всего, необходимо оценить тяжесть состояния пациента, которая определяется степенью интоксикации, осложнениями и наличием/обострением сопутствующих заболеваний.

Показания для госпитализации:

1. Тяжелое состояние больного, обусловленное интоксикацией (гипертермия, геморрагический синдром, спутанность сознания, менингизм, бред, гипоксия, нарушение ритма сердечных сокращений, бледность кожи, уменьшение диуреза, тошнота, рвота);

2. Осложненные формы гриппа (наличие симптомов дыхательной недостаточности и/или отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, острый отечный ларингит, пневмония, острое воспаление придаточных пазух носа);

3. Больные из группы риска неблагоприятного развития болезни:

- дети младше 2 лет;

- беременные на любом сроке беременности;
- лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ);
- лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки, ИБС с признаками сердечной недостаточности);
- лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2-3 степени);
- лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием, либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными иммунодефицитными состояниями вследствие приема иммуносупрессорных медикаментов или злокачественных новообразований.
- дети, получавшие аспирин для лечения хронического заболевания;
- лица в возрасте 65 лет и старше;

Согласно рекомендациям ВОЗ, признаками и симптомами прогрессирующего течения гриппа, требующими срочного пересмотра схемы ведения больного, являются:

1. Признаки и симптомы, свидетельствующие об ухудшении снабжения организма кислородом или сердечно-легочной недостаточности:

- одышка (при движении или в состоянии покоя), затрудненное дыхание, синюшность, кровянистая или окрашенная мокрота, боль в груди и пониженное кровяное давление;
- у детей: частое или затрудненное дыхание;
- гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра.

2. Признаки и симптомы, свидетельствующие об осложнениях со стороны ЦНС:

- измененное психическое состояние, бессознательное состояние, сонливость или трудности с пробуждением и периодические или постоянные конвульсии (судороги), спутанность сознания, сильная слабость или паралич.

3. Подтверждение наличия устойчивой репликации вируса или вторичной бактериальной инфекции, основанное на результатах лабораторных исследований или клинических признаков (например, сохранение постоянной высокой температуры тела и других симптомов более 3 дней);

4. Тяжелое обезвоживание, проявляющееся в пониженной активности, головокружении, сниженном диурезе и вялости.

9.5 Рекомендации по диагностике и лечению амбулаторных пациентов

Ведение больных гриппом в амбулаторных условиях должно включать в себя как лечение и профилактику осложнений гриппа, так и динамическое наблюдение за состоянием пациента с целью ранней диагностики перехода заболевания в более тяжелую/осложненную форму. Средние сроки лечения больных гриппом легкой степени тяжести составляют от 7 до 10 дней.

Больному гриппом рекомендуется соблюдение постельного режима и обильное питье в течение всего лихорадочного периода. Очень важно рациональное питание, которое включает набор легкоусвояемых продуктов (рекомендуется молочно-растительная диета), фрукты и овощи. Рекомендуется исключить спиртные напитки и курение

Таблица 19. Медицинские мероприятия для диагностики и контроля состояния больных гриппом легкой степени тяжести

Медицинские мероприятия	Рекомендуемая кратность применения
1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния	
Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста, первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта или общей практики (семейного врача), первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) акушера-гинеколога, первичный	(по показаниям)
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Общий анализ мочи	1
Определение антигенов вируса гриппа и других вирусов респираторных инфекций в крови/назафарингеальном аспирате (ИФ, ИФА, тест-системы мембранного типа, иммунохроматография)	1
Регистрация электрокардиограммы	1
Рентгенография придаточных пазух носа	1
Флюорография легких цифровая / Рентгенография органов грудной клетки	1
Пульсоксиметрия	1
2. Медицинские мероприятия для контроля состояния	
Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста, повторный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-общей практики (семейного врача), повторный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, повторный	(по показаниям)

Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Общий анализ мочи	1
Регистрация электрокардиограммы	(по показаниям)
Рентгенография придаточных пазух носа	(по показаниям)
Пульсоксиметрия	2

1. Противовирусная терапия

Этиотропные лекарственные средства должны быть назначены как можно раньше (в первые часы/дни заболевания) при регистрации врачом «гриппоподобного заболевания», либо лабораторно-подтвержденного диагноза «грипп». Этиотропные препараты следует назначать с учетом типа вируса (А, В, С) и чувствительности циркулирующих штаммов вируса гриппа в период текущей эпидемии.

▪ **Рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов:**

1. **Осельтамивир** (Тамифлю) - по 75 мг два раза в день (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2 дня от начала заболевания);

2. **Занамивир** (Реленза) - в виде порошка для ингаляционного применения через дискхалер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней;

3. **Умифеновир** (Арбидол) - 4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов (суточная доза 800 мг) в течение 5 дней;

и/или

- **Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты** (Ингавирин) - суточная доза 90 мг 1 раз в день в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2 дня от начала заболевания);

и/или

- Препараты интерферона альфа-2b (**Альфарона**) лиофилизат для приготовления раствора в 5 мл воды. Применяется интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день в течение 5–7 дней (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза - 15000–18000 МЕ) отдельно/или в комбинации с интерфероном

гамма (**Ингарон**) 100000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора в 5 мл воды для инъекций; применять интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5–7 дней (разовая доза - 4000 МЕ, суточная доза - 20000 МЕ).

Препарат интерферона альфа-2b (**Гриппферон**) применяется интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день в течение 5–7 дней (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза - 15000–18000 МЕ).

и/или

Индукторы интерферона:

- **Меглюмина акридонацетат** (Циклоферон) - по 450–600 мг (3–4 табл.) 1 раз в сутки за 30 мин до еды на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки (курс лечения - 20 табл.);
- **Тилорон** (Амиксин, Лавомакс) – по 125 мг в первые 2 дня, затем по 125 мг через день (курсовая доза 750 мг);
- **Кагоцел** - 24 мг (2 табл.) 3 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 12 мг (1 табл.) 3 раза в сутки в течение 2 дней (курсовая доза 216 мг, 18 табл.).

2. Противовоспалительная и жаропонижающая терапия

Из группы нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих, как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Противовоспалительную терапию необходимо начинать в сочетании с этиотропной терапией с первых дней заболевания.

▪ Рекомендуется назначение одного из перечисленных препаратов:

- **Ацетилсалициловая кислота (Аспирин)** – рекомендуемая суточная доза 300 мг (по 100 мг 3 раза в день после еды в течение 5-7 дней);
- **Ибупрофен** – по 200-400 мг 3-4 раза в сутки в течение 3-5 дней (Максимальная суточная доза - 1200 мг);
- **Целекоксиб** – 100-200 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней (Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг);

- **Напроксен** (Налгезин форте) - таблетки – по 250 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней.

Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии (выше 38-38,5 С), выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения.

В подобных случаях предпочтение следует отдавать следующим препаратам:

- **Парацетамол** – 500-1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки);

- **Анальгин** – по 250-500 мг 2-3 раза в день после еды. Максимальная разовая доза — 1 г (2 таблетки), суточная — 3 г (6 таблеток). При длительном (более недели) применении препарата необходим контроль клинического анализа крови и функционального состояния печени. Препарат применяется с учетом противопоказаний.

4. Дезинтоксикационная и антиоксидантная терапия

В течение лихорадочного периода больному рекомендуется соблюдение постельного режима. Целесообразно назначение обильного горячего питья (теплое молоко, чай, морс, соки). Количество употребляемой жидкости должно составлять не менее 2 литров в сутки.

▪ **В качестве антиоксидантной терапии рекомендуется назначение флавоноидов и витаминов:**

- **Рутозид** (Рутин, Аскорутин) – по 1-2 таблетки 3-4 раза в день;

- **Дигидрокверцетин** (Дигидрокверцетин в таблетках, Диквертин, Дигидрокверцетин NTG, Араглин Д);

- **Витамин Е** – по 100–300 мг/сут;

- **Витамин С** – по 50–100 мг 3–5 раз в сутки после еды.

3. Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия назначается при необходимости купирования отдельных симптомов заболевания с целью профилактики осложнений и

улучшения самочувствия больного.

▪ **Отхаркивающие средства:**

Отхаркивающие средства не рекомендуется применять одновременно с противокашлевыми средствами, что может за счет подавления кашлевого рефлекса способствовать застою мокроты.

- **Ацетилцистеин** (Ацетилцистеин, Флуимуцил) – по 200 мг 2-3 раза в сутки после еды;

- **Гвайфенезин** - 200–400 мг (10–20 мл) 3-4 раза в сутки после еды;

- **Бромгексин** - по 1–2 табл. 3–4 раза в день.

- **Амброксол** (Амбробене, Амброксол, Коделак-бронхо) – по 30 мг 3 раза в сутки.

▪ **Противокашлевые средства:**

Противокашлевые средства рекомендуются в первую очередь больным с сухим непродуктивным надсадным кашлем, значительно ухудшающим качество жизни пациента. Кашель и першение за грудиной уменьшаются при употреблении горячего молока с натрием гидрокарбонатом (1/2 чайной ложки на стакан), медом, с подогретой щелочной водой. Облегчают кашель горчичники, горячие обертывания, паровые ингаляции и вдыхания аэрозолей с настоями из ромашки, календулы, мяты, шалфея, зверобоя, багульника, сосновых почек.

- **Декстрометорфан** (Гриппостад, Падевикс - входит в состав препаратов в сочетании с парацетамолом);

- **Солодка** (в виде таблеток, капсул, экстрактов и настоев).

▪ **Сосудосуживающие препараты:**

Показаниями для назначения сосудосуживающих препаратов являются: острый ринит, профилактика и лечение синуситов, евстахиитов, отитов.

- **Нафазолин** (Нафтизин, Санорин) - интраназально (в каждый носовой ход), по 1–3 капли 0,05–0,1% раствора 3–4 раза в сутки;

- **Ксилометазолин** (Галазолин) – интраназально (в каждый носовой ход), по 2–3 капли 0,1% раствора или одно впрыскивание из распылителя в каждую

ноздрю 4 раза в день;

- **Оксиметазолин** (Називин, Назол) - интраназально (в каждый носовой ход), по 1–2 капли 0,025–0,05% раствора 2–3 раза в сутки или по 2–3 впрыскивания 0,05% спрея.

9.6 Рекомендации по диагностике и лечению госпитализированных пациентов

9.6.1 Среднетяжелая форма

Госпитализированные больные гриппом средней степени тяжести должны находиться в стационаре до полного клинического выздоровления. Для этой группы больных количество койко-дней зависит от возраста больных, сопутствующих заболеваний и характера эпидемических вспышек (от 8 до 16 дней, в среднем 11-13 дней).

Все больные, не имеющие тяжелых сопутствующих метаболических заболеваний (сахарный диабет) и иных острых состояний, должны получать питание согласно 15 диетическому столу.

Таблица 20. Медицинские мероприятия для диагностики и контроля состояния больных гриппом средней степени тяжести в стационаре

Медицинские мероприятия	Рекомендуемая кратность применения
1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния	
Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста, первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) акушера-гинеколога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, первичный	(по показаниям)

Определение группы крови (А, В, 0) и резус-принадлежности	1
Проведение реакции Вассермана (RW)	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1,2(Human immunodeficiency virus HIV 1,2) в крови	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Общий анализ мочи	1
Определение антигенов вируса гриппа и других вирусов респираторных инфекций в крови/назафарингеальном аспирате (ИФ, ИФА, тест-системы мембранного типа, иммунохроматография)	1
Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	1
ПЦР-диагностика на вирусы респираторных инфекций	1
Бактериологическое исследование крови на стерильность	(по показаниям)
Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	1
Исследование газового состава крови (парциальное давление кислорода (PO ₂), углекислого газа (PCO ₂), рН, содержание кислорода (O ₂ СТ), насыщение кислородом SaO ₂ , концентрации HCO ₃)	1
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	1
Регистрация электрокардиограммы	1
Рентгенография придаточных пазух носа	1
Флюорография легких цифровая / Рентгенография органов грудной клетки	1
Пульсоксиметрия	1
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1
2. Медицинские мероприятия для контроля состояния	
Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	14
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, повторный	(по показаниям)

Общий (клинический) анализ крови развернутый	2
Анализ крови биохимический общетерапевтический	2
Общий анализ мочи	2
Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	1
Бактериологическое исследование крови на стерильность	(по показаниям)
Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	2
Исследование газового состава крови (парциальное давление кислорода (PO ₂), углекислого газа (PCO ₂), pH, содержание кислорода (O ₂ CT), насыщение кислородом SaO ₂ , концентрации HCO ₃)	2
Регистрация электрокардиограммы	(по показаниям)
Рентгенография придаточных пазух носа	(по показаниям)
Рентгенография легких	(по показаниям)
Пульсоксиметрия	14
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	2

1. Противовирусная терапия

Этиотропные лекарственные средства должны быть назначены как можно раньше (в первые часы/дни заболевания) при регистрации врачом «гриппоподобного заболевания», либо лабораторно-подтвержденного диагноза «грипп». Этиотропные препараты следует назначать с учетом типа вируса (А, В, С) и чувствительности циркулирующих штаммов вируса гриппа в период текущей эпидемии.

▪ **Рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов:**

1. **Осельтамивир** (Тамифлю) - по 75 мг два раза в день (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2 дня от начала заболевания);

2. **Занамивир** (Реленза) - в виде порошка для ингаляционного применения через дискхалер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней;

3. **Умифеновир** (Арбидол) - 4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов (суточная доза 800 мг) в течение 5 дней

в комбинации с индукторами интерферонов:

- **Меглюмина акридонацетат** (Циклоферон) - по 450–600 мг (3–4 табл.) 1 раз в сутки за 30 мин до еды на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки (курс лечения - 20 табл.);
- **Тилорон** (Амиксин, Лавомакс) – по 125 мг в первые 2 дня, затем по 125 мг через день (курсовая доза 750 мг);
- **Кагоцел** - 24 мг (2 табл.) 3 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 12 мг (1 табл.) 3 раза в сутки в течение 2 дней (курсовая доза 216 мг, 18 табл.).

или препаратами интерферона альфа, гамма (интраназально):

- Препараты интерферона альфа-2b (**Альфарона**) лиофилизат для приготовления раствора в 5 мл воды. Применяется интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день в течение 5–7 дней (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза - 15000–18000 МЕ) отдельно/или в комбинации с интерфероном гамма (**Ингарон**) 100000 МЕ, лиофилизат для приготовления раствора в 5 мл воды для инъекций; применять интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день в течение 5–7 дней (разовая доза - 4000 МЕ, суточная доза - 20000 МЕ).

Препарат интерферона альфа-2b (**Гриппферон**) применяется интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день в течение 5–7 дней (разовая доза - 3000 МЕ, суточная доза - 15000–18000 МЕ).

Препараты интерферонов и индукторы интерферонов могут назначаться только с первых часов заболевания и до 3 дня болезни, а также в период реконвалесценции. В условиях развитого инфекционного процесса, когда активирован апоптоз инфицированных клеток, использование индукторов интерферона может привести к дополнительной активации протеосом, что сопровождается нарастанием деструктивных процессов с возможным переходом к некрозу тканей.

+ Ингибиторы протеолиза/протеаз:

- **Апротинин (Аэрус)** - по 1 ингаляционной дозе (1 доза 85 КИЕ) в каждый носовой ход каждые 2-4 ч (800–2000 КИЕ/сут). Максимальная суточная

доза – 50-65 КИЕ/сут/кг.

Базовый рекомендуемый курс ингаляций:

- при вирусном воспалении в носовой полости - вдох через нос, выдох через рот;

- при наличии симптомов вирусного воспаления в ротоглотке, трахее и бронхах - вдох через рот и выдох в нос;

Возможно комбинированное вдыхание по 1 дозе в носовые ходы и через рот; Длительность курса - от 3 до 8 дней;

- **Апротинин (Контрикал)** - в/в (медленно), струйно или капельно по 10000-20000 АТрЕ (содержимое 1-2 ампул) в сутки в течение 5-7 дней;

- **Аминометилбензойная кислота (Амбен)** - в/в, струйно 50–100 мг (5–10 мл 1% раствора) в сутки в течение 3-5 дней (максимальная разовая доза - 100 мг);

- **Аминокaproновая кислота** - в/в, капельно 50-100 мл (1-2 г) в сутки в течение 3-5 дней.

2. Противовоспалительная и жаропонижающая терапия

Из группы нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих, как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Противовоспалительную терапию необходимо начинать в сочетании с этиотропной терапией с первых дней заболевания.

▪ **Рекомендуется назначение одного из перечисленных препаратов (ингибиторы ЦОГ):**

- **Ибупрофен** – по 200-400 мг 3-4 раза в сутки в течение 3-5 дней (Максимальная суточная доза - 1200 мг);

- **Целекоксиб** – 100-200 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней (Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг);

- **Напроксен** - 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 дней

(Максимальная разовая доза — 500 мг, максимальная суточная — 1750 мг);

Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии (выше 38-38,5 С), выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения.

В подобных случаях предпочтение следует отдавать следующим препаратам:

- **Парацетамол** – 500-1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки);

- **Анальгин** – по 250-500 мг 2-3 раза в день после еды. Максимальная разовая доза — 1 г (2 таблетки), суточная — 3 г (6 таблеток). При длительном (более недели) применении препарата необходим контроль клинического анализа крови и функционального состояния печени. Применяется с учетом противопоказаний.

или в/м инъекция «литической смеси» (в одном шприце из расчета 0,15-0,2 мл смеси на кг):

- Анальгин 2,0 мл - 50% + Папаверина гидрохлорид 2,0 мл - 2% + Димедрол 1,0-2,0 мл - 1%;

▪ **Антигистаминные препараты:**

- **Хлоропирамин** (Супрастин) – внутрь во время еды по 25 мг 3–4 раза в сутки (до 150 мг/сут); в/м, в/в — 1–2 мл 2% раствора;

- **Дифенгидрамин** (Аллергин, Димедрол) – внутрь во время еды по 30–50 мг 1–3 раза в сутки. В/м – 1-2 мл 1% раствора до 15 мл в сутки;

- **Дезлоратадин** (Эриус, Дезал, Лордестин, Эзлор) – внутрь, независимо от приема пищи, по 5 мг в сутки.

3. Дезинтоксикационная и антиоксидантная терапия

В течение лихорадочного периода больному рекомендуется соблюдение постельного режима. Количество употребляемой жидкости должно составлять не менее 2 литров в сутки.

▪ **Инфузионная терапия:**

1. **Растворы электролитов:**

- **Лактосоль** (содержит на 1 литр апиrogenной воды 6,1 г натрия хлорида, 3,4 г натрия лактата, 0,3 г натрия гидрокарбоната, 0,3 г калия хлорида, 0,16 г кальция хлорида и 0,1 г магния хлорида);

- **Ацесоль** (содержит на 1 литр апиrogenной воды 5 г натрия хлорида, 2 г натрия ацетата и 1 г калия хлорида);

- **Трисоль** (содержит на 1 литр апиrogenной воды 5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната и 1 г калия хлорида);

2. **Раствор глюкозы (5%)** в сочетании с аскорбиновой кислотой и панангином;

3. **Альбумин** – 10-20% раствор из расчета 5-10/2-5 мг/кг в/в капельно (целесообразно назначение больным с гипоальбуминемией);

4. **Меглюмина натрия сукцинат – Реамберин** (Натрия хлорид + Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия гидроксид + Меглюмина натрия сукцинат) - в/в капельно со скоростью до 90 капель/мин (1–4,5 мл/мин) - 400–800 мл/сут;

5. **Цитофлавин** (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) - в/в капельно по 5,0-10,0 мл в разведении на 100–200 мл 5–10% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида;

6. **Ремаксол** (Янтарная кислота + Никотинамид + Инозин + метионин + N-метилглюкамин) - в/в, капельно со скоростью 40–60 капель/мин (2–3 мл/мин) – 400-800 мл/сутки;

Общий объем инфузионной терапии может составлять до 1,5 литров в сутки. Инфузионная терапия проводится под обязательным контролем состояния пациента, артериального давления, аускультативной картины легких, гематокрита (не менее 0,35 л/л) и диуреза. С целью профилактики отека головного мозга и отека легких больным гриппом целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (**лазикс/фуросемид** 2-4 мл – 1% в/м).

▪ **В качестве антиоксидантной терапии рекомендуется назначение флавоноидов и витаминов:**

- **Рутозид** (Рутин, Аскорутин) – по 1-2 таблетки 3-4 раза в день;

- **Дигидрокверцетин** (Дигидрокверцетин в таблетках, Диквертин, Дигидрокверцетин NTG, Араглин Д);

- **Витамин Е** – по 100–300 мг/сут;

- **Витамин С** – по 50–100 мг 3–5 раз в сутки.

4. Симптоматическая терапия

Симптоматическая терапия назначается при необходимости купирования отдельных симптомов заболевания с целью профилактики осложнений и улучшения самочувствия больного.

▪ Отхаркивающие средства:

Отхаркивающие средства не рекомендуется применять одновременно с противокашлевыми средствами, что может за счет подавления кашлевого рефлекса способствовать застою мокроты. Для больных среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа возможно в/в и ингаляционное введение отхаркивающих средств в сочетании бета-адреномиметиками (**сальбутамол**).

- **Ацетилцистеин** (Ацетилцистеин, Флуимуцил) – по 200 мг 2-3 раза в сутки после еды;

- **Гвайфенезин** - 200–400 мг (10–20 мл) 3-4 раза в сутки после еды;

- **Бромгексин** - по 1–2 табл. 3–4 раза в день.

- **Амброксол** (Амбробене, Амброксол) – по 30 мг 3 раза в сутки.

▪ Противокашлевые средства:

Противокашлевые средства рекомендуются в первую очередь больным с сухим непродуктивным надсадным кашлем. Кашель и першение за грудиной уменьшаются при употреблении горячего молока с натрием гидрокарбонатом (1/2 чайной ложки на стакан), медом, с подогретой щелочной водой. Облегчают кашель горчичники, горячие обертывания, паровые ингаляции и вдыхания аэрозолей с настоями из ромашки, календулы, мяты, шалфея, зверобоя, багульника, сосновых почек.

- **Декстрометорфан** (Гриппостад, Падевикс - входит в состав препаратов в сочетании с парацетамолом);

- **Солодка** (в виде таблеток, капсул, экстрактов и настоев).

▪ **Сосудосуживающие препараты:**

Показаниями для назначения сосудосуживающих препаратов являются: острый ринит, профилактика и лечение синуситов, евстахиитов, отитов.

- **Нафазолин** (Нафтизин, Санорин) - интраназально (в каждый носовой ход), по 1–3 капли 0,05–0,1% раствора 3–4 раза в сутки;

- **Ксилометазолин** (Галазолин) – интраназально (в каждый носовой ход), по 2–3 капли 0,1% раствора или одно впрыскивание из распылителя в каждую ноздрю 4 раза в день;

- **Оксиметазолин** (Називин, Назол) - интраназально (в каждый носовой ход), по 1–2 капли 0,025–0,05% раствора 2–3 раза в сутки или по 2–3 впрыскивания 0,05% спрея.

9.6.2 Тяжелая/осложненная форма

Госпитализированные больные с тяжелой/осложненной формой гриппа должны размещаться в боксы или одноместные палаты. При необходимости проведения таким больным интенсивной терапии в полном объеме, они доставляются в ближайшие ОРИТ или ПИТ. Для этой группы больных количество койко-дней составляет в среднем около 25-30 дней.

Все больные, не имеющие тяжелых сопутствующих метаболических заболеваний (сахарный диабет) и иных острых состояний, должны получать питание согласно 15 диетическому столу. Больные без сознания и находящиеся на ИВЛ должны получать соответствующее парентеральное питание.

Таблица 21. Медицинские мероприятия для диагностики и контроля состояния больных с тяжелой/осложненной формой гриппа

Медицинские мероприятия	Рекомендуемая кратность применения
1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния	
Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста, первичный	1

Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) акушера-гинеколога, первичный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, первичный	(по показаниям)
Определение группы крови (А, В, 0) и резус-принадлежности	1
Проведение реакции Вассермана (RW)	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1,2(Human immunodeficiency virus HIV 1,2) в крови	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Общий анализ мочи	1
Определение антигенов вируса гриппа и других вирусов респираторных инфекций в крови/назафарингеальном аспирате (ИФ, ИФА, тест-системы мембранного типа, иммунохроматография)	1
Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	1
ПЦР-диагностика на вирусы респираторных инфекций	1
Бактериологическое исследование крови на стерильность	1
Микробиологическое исследование мокроты на грибы	1
Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1
Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	(по показаниям)
Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, коагулограмма	1
Исследование уровня факторов свертывания в крови	1
Протеинограмма	1
Исследование газового состава крови (парциальное давление кислорода (PO ₂), углекислого газа (PCO ₂), pH, содержание кислорода (O ₂ CT), насыщение кислородом SaO ₂ , концентрации HCO ₃)	1
Исследование электролитного состава крови (натрий, калий, кальций, магний, неорганический фосфор, хлориды)	1

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	1
Бронхоскопия	(по показаниям)
Эзофагогастродуоденоскопия	1
Регистрация электрокардиограммы	1
Рентгенография придаточных пазух носа	1
Томография легких	(по показаниям)
Бронхоскопический лаваж	(по показаниям)
Флюорография легких цифровая / Рентгенография органов грудной клетки	1
Пульсоксиметрия	1
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	1
2. Медицинские мероприятия для контроля состояния	
Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	19
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	3
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, повторный	(по показаниям)
Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	1
Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	3
Анализ крови биохимический общетерапевтический	3
Общий анализ мочи	3
Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	1
ПЦР-диагностика на вирусы респираторных инфекций	(по показаниям)
Бактериологическое исследование крови на стерильность	3
Микробиологическое исследование мокроты на грибы	3
Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	3
Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	(по показаниям)
Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, коагулограмма	3

Исследование уровня факторов свертывания в крови	3
Протеинограмма	3
Исследование газового состава крови (парциальное давление кислорода (PO ₂), углекислого газа (PCO ₂), pH, содержание кислорода (O ₂ CT), насыщение кислородом SaO ₂ , концентрации HCO ₃)	3
Исследование электролитного состава крови (натрий, калий, кальций, магний, неорганический фосфор, хлориды)	3
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	(по показаниям)
Бронхоскопия	(по показаниям)
Эзофагогастродуоденоскопия	(по показаниям)
Регистрация электрокардиограммы	(по показаниям)
Рентгенография придаточных пазух носа	(по показаниям)
Томография легких	(по показаниям)
Бронхоскопический лаваж	(по показаниям)
Флюорография легких цифровая / Рентгенография органов грудной клетки	(по показаниям)
Пульсоксиметрия	19
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	3

1. Противовирусная терапия

При тяжелой/осложненной форме течения гриппа этиотропные препараты должны быть назначены на любом сроке заболевания.

▪ **Рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов:**

1. **Осельтамивир** (Тамифлю) - по 150 мг два раза в день (суточная доза 300 мг) в течение 10-14 дней (с учетом эффективности препарата в первые 2 дня применения);

2. **Занамивир** (Реленза) - в виде порошка для ингаляционного применения через дискхалер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней;

3. **Перамивир** – при сохранной функции почек назначается в/в в дозировке 600 мг в сутки в течение 5-10 дней. При нарушенной функции почек возможно применение препарата в более низких дозировках – 100-150 мг в сутки.

+ Ингибиторы протеолиза/протеаз:

- **Апротинин (Аэрус)** - по 1 ингаляционной дозе (1 доза 85 КИЕ) в

каждый носовой ход каждые 2-4 ч (800–2000 КИЕ/сут). Максимальная суточная доза – 50-65 КИЕ/сут/кг.

Базовый рекомендуемый курс ингаляций:

- при вирусном воспалении в носовой полости - вдох через нос, выдох через рот;
- при наличии симптомов вирусного воспаления в ротоглотке, трахее и бронхах - вдох через рот и выдох в нос;

Возможно комбинированное вдыхание по 1 дозе в носовые ходы и через рот; Длительность курса - от 3 до 8;

- **Апротинин (Контрикал)** - в/в (медленно), струйно или капельно по 10000-20000 АТрЕ (содержимое 1-2 ампул) в сутки в течение 5-7 дней;

- **Апротинин (Гордокс)**- в/в (медленно), струйно или капельно по 100000 ЕД 2-3 раза в сутки в течение 5-7 дней;

- **Аминометилбензойная кислота (Амбен)** - в/в, струйно 50–100 мг (5–10 мл 1% раствора) в сутки в течение 3-5 дней (максимальная разовая доза - 100 мг);

2. Противовоспалительная и жаропонижающая терапия

Из группы нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих, как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Противовоспалительную терапию необходимо начинать в сочетании с этиотропной терапией с первых дней заболевания.

▪ **Рекомендуется назначение одного из перечисленных препаратов:**

- **Ибупрофен** – по 200-400 мг 3-4 раза в сутки в течение 3-10 дней (Максимальная суточная доза - 1200 мг);

- **Целекоксиб** – 100-200 мг 2 раза в день в течение 3-10 дней (Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг);

- **Напроксен** - 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 3-10 дней

(Максимальная разовая доза — 500 мг, максимальная суточная — 1750 мг);

Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии (выше 38-38,5 С), выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения.

В подобных случаях предпочтение следует отдавать следующим препаратам:

- **Парацетамол** – 500-1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки);

▪ **Антигистаминные препараты:**

- **Хлоропирамин** (Супрастин) – внутрь во время еды по 25 мг 3–4 раза в сутки (до 150 мг/сут); в/м, в/в — 1–2 мл 2% раствора;

- **Дифенгидрамин** (Аллергин, Димедрол) – внутрь во время еды по 30–50 мг 1–3 раза в сутки. В/м – 1-2 мл 1% раствора до 15 мл в сутки;

- **Дезлоратадин** (Эриус, Дезал, Лордестин, Эзлор) – внутрь, независимо от приема пищи, по 5 мг в сутки.

3. Дезинтоксикационная и антиоксидантная терапия

В течение лихорадочного периода больному рекомендуется соблюдение постельного режима. Количество употребляемой жидкости должно составлять не менее 2 литров в сутки.

▪ **Инфузионная терапия:**

1. Растворы электролитов:

- **Лактосоль** (содержит на 1 литр апиrogenной воды 6,1 г натрия хлорида, 3,4 г натрия лактата, 0,3 г натрия гидрокарбоната, 0,3 г калия хлорида, 0,16 г кальция хлорида и 0,1 г магния хлорида);

- **Ацесоль** (содержит на 1 литр апиrogenной воды 5 г натрия хлорида, 2 г натрия ацетата и 1 г калия хлорида);

- **Трисоль** (содержит на 1 литр апиrogenной воды 5 г натрия хлорида, 4 г натрия гидрокарбоната и 1 г калия хлорида);

2. Раствор глюкозы (5% и 40%) в сочетании с аскорбиновой кислотой и панангином;

3. **Альбумин** – 10-20% раствор из расчета 5-10/2-5 мг/кг в/в капельно (целесообразно назначение больным с гипоальбуминемией);

4. **Меглюмина натрия сукцинат – Реамберин** (Натрия хлорид + Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия гидроксид + Меглюмина натрия сукцинат) - в/в капельно со скоростью до 90 капель/мин (1–4,5 мл/мин) - 400–800 мл/сут;

5. **Цитофлавин** (Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота) - в/в капельно по 5,0-10,0 мл в разведении на 100–200 мл 5–10% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида;

6. **Ремаксол** (Янтарная кислота + Никотинамид + Инозин + метионин + N-метилглюкамин) - в/в, капельно со скоростью 40–60 капель/мин (2–3 мл/мин) – 400-800 мл/сутки;

Общий объем инфузионной терапии может составлять до 1,5 литров в сутки. Инфузионная терапия проводится под обязательным контролем состояния пациента, артериального давления, аускультативной картины легких, гематокрита (не ниже 0,35 л/л) и диуреза. С целью профилактики отека головного мозга и отека легких больным гриппом целесообразно проводить инфузионную терапию на фоне форсированного диуреза (**лазикс/фуросемид** 2-4 мл – 1% в/м). Назначение инфузионной терапии больным тяжелыми/осложненными формами гриппа может преследовать различные терапевтические цели: дезинтоксикация, дегидратация, контроль белкового, водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса.

▪ **В качестве антиоксидантной терапии рекомендуется назначение флавоноидов и витаминов:**

- **Рутозид** (Рутин, Аскорутин) – по 1-2 таблетки 3-4 раза в день;
- **Дигидрокверцетин** (Дигидрокверцетин в таблетках, Диквертин, Дигидрокверцетин NTG, Араглин Д);
- **Витамин Е** – по 100–300 мг/сут;
- **Витамин С** – по 50–100 мг 3–5 раз в сутки.

4. Респираторная поддержка

Лечение больных с тяжелой/осложненной формой гриппа должно включать в себя наряду с противовирусной и патогенетической терапией также назначение адекватной респираторной поддержки. Патогенетические механизмы развития острой дыхательной недостаточности у больных с тяжелой/осложненной формой гриппа могут быть различные:

1. Развитие ОРДС на фоне вирусопосредованного цитолиза эпителиоцитов дыхательных путей с последующим развитием вирусной или вторичной бактериальной пневмонии (ОДН по гипоксемическому типу);

2. Поражение ЦНС (нарушения мозгового кровообращения, отек головного мозга) с нарушением функции дыхательного центра или блокадой афферентных звеньев регуляции дыхательных мышц (ОДН по гиперкапническому типу);

3. Ларингоспазм (ОДН по гиперкапническому типу).

▪ **Респираторная поддержка проводится тремя методами:**

1. Ингаляции кислорода

Показания: больные с тяжелой/осложненной формой гриппа без выраженных респираторных нарушений или с умеренно выраженными респираторными нарушениями.

Описание метода: кислород ингалируют через маску или же носовой катетер со скоростью 5-7 литров в минуту, при необходимости увеличивая до 10 литров в минуту. Перед назначением ингаляции определяют SpO_2 и в последующем через 10-15 минут повторно производят измерение. Положительный терапевтический эффект проявляется в повышении SpO_2 на 2 и более процентов (PaO_2 более 60 мм.рт.ст., SpO_2 выше 92%).

2. Неинвазивная вентиляция легких

Показания:

- тахипноэ (более 25 движений в минуту) - не исчезает после снижения температуры тела;
- $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. либо $PaO_2/FiO_2 < 300$;
- $PaCO_2 > 45$ мм.рт.ст.;

- $pH < 7,35$;
- $V_t < 4$ мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) больного);
- $SpO_2 < 92\%$;

Абсолютные противопоказания:

- отсутствие полной кооперации с больным (выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания);
- аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски.

Описание метода: неинвазивная масочная вентиляция легких, как правило, проводится в триггерных вспомогательных режимах, большинство из которых (в той или иной форме) реализовано на многих современных аппаратах ИВЛ: Biphasic Positive Airway Pressure (BiPAP), Pressure Support Ventilation (PSV), Proportional Assist Ventilation (PAV), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). Рекомендуется сочетание неинвазивной вентиляции легких с назначением лекарственных средств через небулайзер. К таким лекарственным средствам можно отнести теплый физиологический раствор, ацетилцистеин, сальбутамол (2,5-5 мг в 5 мл физиологического раствора).

3. Искусственная вентиляция легких

Показания:

- неэффективность проведения неинвазивной вентиляции легких;
- невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких (остановка дыхания, нарушение сознания, психики больного);
- нарастающая одышка, тахипноэ (более 35 движений в минуту) - не исчезает после снижения температуры тела;
- $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. либо $PaO_2/FiO_2 < 200$;
- $PaCO_2 > 60$ мм.рт.ст.;
- $pH < 7,25$;
- $V_t < 4$ мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) больного);
- $SpO_2 < 92\%$;

Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ:

- Положение больного – с приподнятым головным концом кровати на 30°;
- Удлинение фазы вдоха (Тi:e 1:1 – 1,5:1);
- Инспираторная пауза («плато») не меньше 15% от длительности вдоха;
- P пиковое < 35 см.вод.ст.;
- P плато < 30 см.вод.ст.;
- Уровень ПДКВ регулируется по величине SpO₂ (минимально достаточно – 93%) и параметрам гемодинамики. Алгоритм: 5-8-10 см.вод.ст.;
- Возможно применение периодического раздувания легких (Sigh);
- Если, несмотря на проводимые мероприятия, SpO₂ ниже 93%, необходимо применение увеличенного FiO₂ (до 0,6);
- Если гипоксемия не поддается устранению традиционными и специальными методами ИВЛ, целесообразно использование пронального положения (прон-позиции) (до 12 ч/сут);
- Необходимая минутная вентиляция поддерживается увеличением частоты дыхания при установлении минимального дыхательного объема, исключая гипоксию (6 мл/кг идеальной массы тела).

Рекомендуемые значения анализируемых параметров:

- PaO₂ (> 60 мм.рт.ст.);
- PaCO₂ (35-45 мм.рт.ст.);
- SpO₂ (> 93%);
- pH (> 7,25);
- PvO₂ (> 30 мм.рт.ст.);

Таблица 22. Алгоритм назначения адекватной респираторной поддержки больным с тяжелой/осложненной формой гриппа

Метод	Описание
Неинвазивная вентиляция легких	1. Инсуффляция увлажненного O ₂ со скоростью 4-7 литров в минуту через маску или носовой катетер
	2. Самостоятельное дыхание с СРАР (маска, неинвазивная ИВЛ). Предпочтительно использовать режим BiРАР
Инвазивная вентиляция легких	3. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР
	4. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР + IRV (1:1-1,5:1-2:1)
	5. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР + IRV (2:1) + FiO ₂ до 60%
	6. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР + IRV (2:1) + FiO ₂ до 60% + лазикс 0,5-1 мг/кг
	7. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР + IRV (2:1) + FiO ₂ до 100%

Таблица 23. Ведение больного гриппом при инвазивной ИВЛ

Мероприятия	Периодичность
Оценка сознания, общего состояния, АД, ЦВД, аускультация легких, контроль параметров ИВЛ, аспирация секрета из трубки	1 раз в час
Поворот больного, вибромассаж	1 раз в час днем, через 3 часа ночью
Бронхоскопия	По показаниям
Пульсоксиметрия	Постоянно
КОС, газы крови	4-6 раз в сутки
Обработка полости рта	3-4 раза в сутки
Уход за аппаратом ИВЛ, промывание мочевого катетера	2-3 раза в сутки
Клинические и биохимические анализы	1 раз в сутки
Рентгенография легких	Первые 5 суток – ежедневно, затем – по показаниям
Посев мокроты, замена эндотрахеальной трубки или трахеостомической канюли, очистительная клизма	1 раз в 2-3 дня

Постепенное уменьшение уровня респираторной поддержки проводится с помощью режимов вспомогательной вентиляции. Перевод больного на

самостоятельное дыхание может занимать более 40% общего времени нахождения пациента на ИВЛ, поэтому роль правильной тактики проведения этого этапа чрезвычайно высока.

Безусловные критерии возможности прекращения респираторной поддержки:

- Четкая положительная динамика по основному заболеванию;
- Спонтанная дыхательная активность;
- Достаточный мышечный тонус.

Дополнительные критерии возможности прекращения респираторной поддержки:

- Отсутствие или значительный регресс воспалительных изменений в легких;
- Отсутствие признаков SIRS (синдром системного воспалительного ответа);
- Стабильная гемодинамика, ЧСС < 120;
- Адекватный диурез;
- Компенсированные сдвиги гемостаза;
- При FiO_2 не более 0,3 в течение суток SpO_2 по пульсоксиметру не ниже 90%, PaO_2 не ниже 80 мм.рт.ст. (PaO_2/FiO_2 не менее 250);
- Восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка;
- При временном переводе на самостоятельное дыхание отношение f/VT меньше 100.

Перед инициацией перевода больного на спонтанное дыхание, прежде всего, поэтапно следует уменьшить агрессивность применяемой ИВЛ [24]:

1. Проградиентное снижение FiO_2 до 0,5-0,6;
2. Проградиентное (с шагом в 2 см) снижение уровня ПДКВ до 10-12 см.вод.ст.;
3. Снижение FiO_2 до 0,4-0,5, а ПДКВ до 5-8 см.вод.ст.;
4. Подключение режимов вспомогательной вентиляции (SIMV, PSV).

4. Экстракорпоральная трансмембранная оксигенация крови (ЭКМО, ТМОК)

Проведение экстракорпоральной трансмембранной оксигенации крови больным с синдромом острого легочного повреждения (ОРДС, вирусная и бактериальная пневмония) позволяет значительно повысить эффективность терапии и выживаемость (до 68%) таких пациентов [9].

Показания:

Больные тяжелыми/осложненными формами гриппа на ранних стадиях развития ОРДС, вирусной/бактериальной пневмонии, требующие проведения адекватной респираторной поддержки, либо при регистрации резкого ухудшения состояния:

- $PaO_2 < 50$ мм.рт.ст. (в течение 4 часов);
- $PaO_2 < 40$ мм.рт.ст. (в течение 2 часов);
- $pH < 7,15$ (в течение 2 часов);
- Неразрешимая гипотензия.

Абсолютные противопоказания:

- Невозможность проведения антикоагуляционной терапии;
- Терминальное состояние;
- $PaO_2/FiO_2 < 100$ (в течение более 5 дней);
- Полиорганная недостаточность (> 2 систем);
- Неконтролируемый метаболический ацидоз;
- Иммуносуппрессия;
- Повреждения ЦНС.

Относительные противопоказания:

- Длительная ИВЛ (более 7-10 дней);
- Миокардиальная дисфункция (сердечный индекс <3,5) при инотропной поддержке;
- Тяжелая легочная гипертензия $СрДЛА > 45$ мм.рт.ст. или > 75% от системного;
- Остановка сердца;

- Возраст > 65 лет.

Таблица 24. Ведение больного при экстракорпоральной трансмембранной оксигенации крови

Мероприятия	Периодичность
Начало ЭКМО:	
1. Анестезиологическое пособие+мониторинг	
2. Сборка ЭКМО-контура	
3. Заполнение ЭКМО-контура: растворы + препараты крови	
4. Гепарин болус 50-100 ед/кг, контроль АВСК (АВСК=180-240 сек)	
5. Канюляция сосудов, соединение физиологического контура, открытие венозного забора, ЭКМО (насыщение O ₂ и элиминация CO ₂), возврат в сосудистое русло пациента. Рекомендуемые объемные скорости при ЭКМО для взрослых 70-80 cc/kg/min (поток крови через ЭКМО до 70-80% от МОК)	
Обеспечение респираторной поддержки:	
При ИВЛ рекомендуется использование малых дыхательных объемов и низкой частоты	
Контроль параметров ИВЛ, аспирация секрета из трубки	1 раз в час
Уход за аппаратом ИВЛ	2-3 раза в сутки
Поворот больного, вибромассаж	1 раз в час днем, через 3 часа ночью
Посев мокроты, замена эндотрахеальной трубки или трахеостомической канюли, очистительная клизма	1 раз в 2-3 дня
Контроль состояния пациента	
Оценка состояния, АД, ЦВД, аускультация легких	1 раз в час
Рентгенография легких	Каждый день
Пульсоксиметрия	Постоянно
КОС, газы крови	4-6 раз в сутки
Тест на активированное время свертываемости крови (АВСК)	1 раз в час
Бронхоскопия	По показаниям
Пульсоксиметрия	Постоянно
КОС, газы крови	4-6 раз в сутки
Клинический анализ крови + Тр, электролиты, лактат, глюкоза	Каждые 8 часов
Фибриноген	Каждые 12-24 часа
Биохимический анализ крови	Каждые 12 часов
Посев крови до начала	Каждые 24 часа

антибиотикотерапии	
Медикаментозное сопровождение:	
Постоянная инфузия гепарина 30-50 ЕД/кг/час под контролем АВСК (180-240 сек)	
Липиды не более 2 г/кг/сутки и должны непосредственно поступать в пациента, чтобы исключить аккумуляцию и эмболизацию контура ЭКМО.	
Антациды и антагонисты H ₂ помпы	
Эритроцитарная масса 20 мл/кг (если Hct < 35)	
Криопреципитат 1 ЕД/кг (если фибриноген < 150 мг/дл)	
СЗП 10 мл/кг (если ПВ > 17)	
Альбумин (если в сыворотке < 25 г/л)	
Использование диуретиков или включение в контур гемофильтрации или гемодиализа (если олигурия сохраняется на 48-72 ч.)	

9.6.3 Осложнения гриппа

Неотложные состояния, обострения сопутствующих хронических заболеваний, суперинфекции при гриппе требуют назначения соответствующей терапии. Ниже приведены рекомендации по особенностям лечения наиболее часто встречающихся при гриппе состояний и осложнений.

9.6.3.1 Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)

Одним из ведущих патологических механизмов, определяющим риск неблагоприятного течения гриппа, является вирусопосредованный цитолиз эпителиоцитов дыхательных путей, в особенности бронхиол и альвеолоцитов. Вследствие этого возникает массивная экссудация богатой белками жидкости из микрососудов в интерстиций, затем в альвеолы и бронхиолы, нарушается продукция сурфактанта, формируются микроателектазы и внутрилегочные шунты. Таков основной патогенез развития ОРДС, обуславливающего прогрессирующую гипоксемию с последующим гипоксическим повреждением головного мозга и других систем.

В динамике гистологической картины ОРДС можно выделить 3 фазы:

1. Экссудативная фаза (24-96 часов) – интерстициальный и альвеолярный отек, блокада капиллярного русла, разрушение альвеолоцитов 1 типа, раннее образование гиалиновых мембран;

2. Ранняя пролиферативная фаза (3-10 суток) – увеличение числа кубических альвеолоцитов 2 типа, клеточная инфильтрация альвеолярных перегородок, выход в полость альвеол фибробластов, синтезирующих коллаген, организация гиалиновых мембран;

3. Поздняя пролиферативная, или фиброзная, фаза (7-10 суток и более) – фиброз гиалиновых мембран и альвеолярной перегородки, фиброз альвеолярного протока. Мелкие воздушные кисты в паренхиме легких увеличиваются, формируется «сотовое» легкое. Макроскопически легкие выглядят отечными и тяжелыми с участками кровоизлияний, ателектазов и уплотнений.

Таблица 25. Диагностика ОРДС

Период	Диагностические критерии
1. Скрытый или период действия этиологического фактора (длится около 24 часов)	Нет никаких клинических и рентгенологических проявлений. Может наблюдаться тахипноэ (число дыханий более 20 в минуту)
2. Начальных изменений (1-2 сутки)	Умеренно выраженная одышка, тахикардия. При аускультации легких выслушивается жесткое везикулярное дыхание и рассеянные сухие хрипы. На рентгенограмме легких отмечается усиление сосудистого рисунка, преимущественно в периферических отделах. Газовый состав крови без отклонений от нормы.
3. Выраженных клинических проявлений (3-10 сутки)	Выраженная одышка с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, выраженный диффузный цианоз. При аускультации сердца отмечается тахикардия и глухость сердечных тонов, значительно снижается артериальное давление. При перкуссии легких выявляется притупление перкуторного звука, аускультативно – жесткое дыхание. Появление влажных хрипов и крепитации указывает на появление жидкости в альвеолах (развитие альвеолярного отека легких). На рентгенограмме легких выявляется выраженный интерстициальный отек легких, а также дусторонние инфильтративные тени неправильной облаковидной

	<p>формы, которые сливаются с корнем легких и друг с другом. Очень часто в краевых отделах средней и нижней долей на фоне усиленного сосудистого рисунка появляются очаговоподобные тени. При анализе газового состава крови отмечается значительное снижение парциального давления кислорода (менее 50 мм.рт.ст. несмотря на ингаляции кислорода).</p>
<p>4. Терминальный (7-10 сутки и более)</p>	<p><u>Осмотр</u>: выраженная одышка и цианоз; профузная потливость.</p> <p><u>Сердечно-сосудистая система</u>: изменения со стороны ССС характеризуются развитием синдрома острого легочного сердца, резким падением артериального давления вплоть до коллапса. При аускультации сердца - тахикардия, глухость сердечных тонов (нередко аритмии), расщепление и акцент 2 тона над легочной артерией. ЭКГ признаки – высокие шпилевые зубцы Р в отведениях 2, 3, aVL, V1-2, выраженное отклонение электрической оси сердца вправо. Рентгенологические признаки повышения давления в легочной артерии, выпячивание ее конуса.</p> <p><u>Дыхательная система</u>: изменения со стороны ДС характеризуются развитием признаков нарастающей легочной гипертензии и дыхательной недостаточности. Отмечается кашель с выделением пенистой мокроты розового цвета. При аускультации легких – большое количество влажных хрипов разного калибра, обильная крепитация. Исследование газового состава крови выявляет глубокую артериальную гипоксемию, гиперкапнию. Исследование кислотно-щелочного равновесия (КЩР) – метаболический ацидоз.</p> <p><u>Полиорганная недостаточность</u>: характеризуется нарушением функции почек (олигоанурия, протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, повышение содержания в крови мочевины, креатинина), нарушением функции печени (желтушность кожных покровов и видимых слизистых, значительного повышения содержания в крови АЛТ, фруктозо-1-фосфатаальдозы, лактатдегидрогеназы), нарушением функций головного мозга (заторможенность, головная боль, головокружение, клинические признаки нарушения мозгового кровообращения и отека головного мозга).</p>

Особенности терапии:

1. В максимально ранние сроки развития ОРДС (экссудативная фаза) больной нуждается в проведении интенсивной терапии, направленной на коррекцию газового состава крови за счет обеспечения адекватной респираторной поддержки (неинвазивная/инвазивная вентиляция легких). ИВЛ первоначально наиболее целесообразно проводить в режиме принудительной вентиляции легких с управлением по давлению (PCV, SIMV (PC), VIPAP) с выставлением адекватного уровня ПДКВ (при необходимости до 15-20 см.вод.ст. и выше) под контролем показателей газообмена и механики дыхания [24]. На ранних стадиях развития ОРДС больным показано проведение экстракорпоральной трансмембранной оксигенации крови;

2. Дефицит сурфактанта является одним из основных звеньев патогенеза ОРДС. В максимально ранние сроки развития ОРДС рекомендуется применение сурфактанта-БЛ [24]:

- Эндобронхиально по 6 мг/кг дважды в сутки (по 75 мг, в крайне тяжелых случаях по 150 мг в каждый бронх, предварительно разведя всю дозу препарата в 10-15 мл 0,9% раствора натрия хлорида);

- Через специальный небулайзер, встроенный в магистраль входа дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции легких (при невозможности эндобронхиального введения).

3. Ввиду накопления интраальвеолярной и интерстициальной жидкости в ранней стадии ОРДС возможно применение диуретиков (фуросемид/лазикс) с целью уменьшения образования дополнительного отека. Диуретическая терапия проводится только при сохранившейся функции почек.

9.6.3.2 Пневмония

По данным ВОЗ примерно у 10% всех заболевших и у 50% госпитализированных пациентов с гриппом развивается пневмония. В

зависимости от характера возбудителя выделяют: первичное вирусное поражение легких, вторичную пневмонию (как правило, бактериальную) и смешанное, вирусно-бактериальное поражение легких.

Таблица 26. Дифференциальная диагностика пневмоний вирусной и бактериальной этиологии

Критерий	Специфическое гриппозное поражение легких	Бактериальное поражение легких
Патогенез	Поражение вирусом эндотелия сосудов	Развитие иммунодефицита
Сроки развития	Период разгара	Период разгара или реконвалесценции
Лихорадка	Одноволновая	Двухволновая
Воспаление	Распространенное	Очаговое
Клинический анализ крови	Лейкопения	Лейкоцитоз
Прогноз	Неблагоприятный	Относительно благоприятный

В таблице 27 в общем виде представлены ключевые клинические и рентгенологические признаки развития у больного гриппом вторичной пневмонии.

Таблица 27. Ключевые клинические и рентгенологические признаки вторичной пневмонии [28]

Диагностический метод	Описание
Опрос жалоб больного	Жалобы на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке, выраженную слабость, потливость по ночам
Объективное обследование	Укорочение (тупость) перкуторного тона над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных или мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голосового дрожания.
Рентгенография	Очагово-инfiltrативные изменения в легких
Лабораторная диагностика	
Клинический анализ	Лейкоцитоз более $10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ указывает на

крови	высокую вероятность бактериальной пневмонии
Исследование газового состава крови	Респираторные нарушения по гипоксемическому типу
Микробиологическое исследование	По результатам микробиологическое исследование в большинстве случаев можно определить возможный этиологический фактор. Наиболее часто исследуемым материалом является мокрота, получаемая при откашливании. Всем больным гриппом тяжелой/осложненной формы необходимо также провести посевы венозной крови (2 образца крови из двух разных вен). При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции, возможно микробиологическое исследование плевральной жидкости. Ввиду длительности проведения микробиологического исследования, оно не должно служить причиной задержки начала антибактериальной терапии.
Серологическое исследование	Серологические исследования применительно к наиболее частым возбудителям вторичной пневмонии относятся скорее к эпидемиологическому, нежели к клиническому уровню диагностики.
Исследование плевральной жидкости	Предполагает подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, определение рН, активности лактатдегидрогеназы, содержания белка, окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивость, посев для выявления аэробов, анаэробов и микобактерий.
Инвазивные методы	Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности полученного материала или другие методы инвазивной диагностики (транстрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия и др.) рекомендуются только при подозрении на туберкулез легких и отсутствии продуктивного кашля, «обструктивной пневмонии» на почве бронхиогенной карциномы, аспирированного инородного тела бронха и т.д.

Таблица 28. Критерии тяжелого течения пневмонии [28]

Клинико-инструментальные	Лабораторные
<p>Острая дыхательная недостаточность: - Частота дыхания > 30 в мин - SaO₂ <90% Гипотензия - систолическое АД < 90 мм рт. ст. - диастолическое АД < 60 мм рт. ст. Двух- или много-долевое поражение легких Нарушение сознания Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.) Анурия</p>	<p>Лейкопения (< 4*10⁹/л) Гипоксемия (PO₂ < 60 мм.рт.ст.) Гемоглобин < 100 г/л Гематокрит < 30% Острая почечная недостаточность (креатинин крови > 176,7 мкмоль/л, азот мочевины > 7,0 ммоль/л)</p>

*примечание:*¹ при наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая

Этиология

Среди этиологических агентов, способных вызвать вторичную пневмонию у больных гриппом, в первую очередь стоит отметить представителей микрофлоры, колонизирующей верхние отделы дыхательных путей. Из многочисленных микроорганизмов лишь некоторые способны при попадании в нижние отделы дыхательных путей вызывать воспалительную реакцию. Таким типичным возбудителем вторичной пневмонии при гриппе является *S. Pneumonia* (30-50% случаев заболевания). На долю атипичных микроорганизмов приходится от 8 до 30% случаев развития вторичной пневмонии. Среди них: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia*, *Legionella pneumophilla*. К более редким возбудителям (3-5%) можно отнести: *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*

Лечение

Главной особенностью лечения больных гриппом, осложнившимся вторичной пневмонией, является необходимость адекватной и своевременной антибактериальной терапии. В таких случаях антибактериальная терапия должна проводиться в комплексе с этиологической и патогенетической

терапией гриппа. Лечение целесообразно начинать с парентеральных антибиотиков. Через 2- 4 дня при нормализации температуры, уменьшении интоксикации и других симптомов заболевания, возможен переход с парентерального на пероральное применение антибиотика до завершения полного курса терапии (категория доказательств В).

В **таблице 30** приведены рекомендации по эмпирической терапии внебольничной пневмонии с учетом тяжести заболевания [28].

Природная активность антибактериальных препаратов в отношении возбудителей внебольничной пневмонии представлена в **таблице 29** [28].

В случае, когда врач обладает сведениями о конкретном возбудителе вторичной пневмонии, целесообразно назначение строго этиологической терапии:

S. pneumoniae

Препараты выбора: β-лактамы – бензилпенициллин, аминопенициллины (амоксциллин – внутрь, ампициллин – парентерально), в том числе ингибиторозащищенные (амоксциллин/клавуланат и др.) и цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон).

Альтернативные препараты: макролиды (при аллергии на β-лактамы), респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин), ванкомицин и линезолид.

H. influenzae

Препараты выбора: аминопенициллины (амоксциллин – внутрь, ампициллин – парентерально), амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам (активны в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы), цефалоспорины II-III поколения, фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин).

M. pneumoniae, C. pneumoniae

Препараты выбора: макролиды, тетрациклины (доксициклин), респираторные фторхинолоны.

Legionella spp.

Препараты выбора: макролиды (эритромицин, кларитромицин, азитромицин). Высокую эффективность в клинических исследованиях также продемонстрировали фторхинолоны (левофлоксацин).

Альтернативные препараты: доксициклин.

S. aureus (MSSA)

Препараты выбора: оксациллин.

Альтернативные препараты: амоксициллин/клавуланат, амоксициллин / сульбактам, цефалоспорины I поколения, линкозамиды.

S. aureus (MRSA)

Препараты выбора: ванкомицин или линезолид, причём последнему следует отдавать предпочтение вследствие его более привлекательной легочной фармакокинетики.

Enterobacteriaceae

Высокой природной активностью в отношении этих возбудителей обладают амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефалоспорины III-IV поколений, карбапенемы, фторхинолоны.

При нетяжелом течении пневмонии антибактериальная терапия может быть завершена по достижении стойкой нормализации температуры тела в течение 48-72 ч. При таком подходе длительность лечения обычно составляет 7 дней. При тяжелом течении и неуточненной этиологии рекомендован 10-дневный курс антибактериальной терапии (категория доказательств D). Более длительная терапия показана при пневмонии стафилококковой этиологии или пневмонии, вызванной энтеробактериями и *P. aeruginosa* (не менее 14 дней) (категория доказательств C), а при наличии внелегочных очагов инфекции продолжительность лечения определяется индивидуально. При легионеллезной пневмонии обычно достаточно 7-14 дневного курса терапии, однако при осложненном течении, внелегочных очагах инфекции и медленном ответе длительность лечения определяется индивидуально (категория доказательств C).

Критерии достаточности антибактериальной терапии ВП:

- Температура $<37,5^{\circ}\text{C}$;
- Отсутствие интоксикации;
- Отсутствие дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту);
- Отсутствие гнойной мокроты;
- Количество лейкоцитов в крови $<10 \cdot 10^9/\text{л}$, нейтрофилов $<80\%$, юных форм $<6\%$;
- Отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Таблица 29. Природная *in vitro* активность АМП в отношении основных возбудителей ВП

Антибиотик	<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	<i>S. pneumoniae</i> (ППП)	<i>H. influenzae</i>	<i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	<i>Legionella</i> spp.	<i>S. aureus</i> (MSSA)	<i>S. aureus</i> (MRSA)	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Бензилпенициллин ¹	+++	0	+	0	0	0	0	0	0
Ампициллин	++	+	++	0	0	0	0	0	0
Амоксициллин	+++	+++	++	0	0	0	0	0	0
Амоксициллин / клавуланат, амоксициллин / сульбактам	+++	+++	+++	0	0	+++	0	++	0
Цефазолин	+	0	+	0	0	+++	0	0	0
Цефуросим	++	+	++	0	0	++	0	++	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	0	++	0	+++	0
Цефтазидим	0	0	+++	0	0	0	0	+++	+++
Цефепим	+++	++	+++	0	0	+++	0	+++	+++
Имипенем, меропенем ²	+++	++	+++	0	0	+++	0	+++	+++
Эртапенем	++	+	+++	0	0	++	0	+++	0
Макролиды	+++	++	0/+ ³	+++	+++	++	0	0	0
Доксициклин	++	++	++	+++	++	++	0	0	0
Клиндамицин, линкомицин ⁴	+++	++	0	0	0	+++	+	0	0
Ко-тримоксазол	++	+	++	0	+	++	++	+	0
Ципрофлоксацин	+	+	+++	++	+++	+	+	+++	+++
Левифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин ⁵	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+++	++
Ванкомицин	+++	+++	0	0	0	+++	+++	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	0	+++	+++	0	0

Примечание:

ПЧП - пенициллиночувствительные штаммы *S.pneumoniae*

ППП - пенициллинорезистентные штаммы *S.pneumoniae*

MSSA - метициллиночувствительные штаммы *S.aureus*

MRSA - метициллинорезистентные штаммы *S.aureus*

+++ высокая активность, подтверждённая клиническими данными; АМП может быть препаратом выбора

++ хорошая активность, подтверждённая клиническими данными; АМП может быть препаратом альтернативы

+ низкая активность АМП

0 отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях при активности *in vitro*)

¹ распространённость нечувствительных к бензилпенициллину пневмококков в РФ составляет 11,2% (из них – 2,1% - штаммы с высоким уровнем резистентности –

МПК ≥ 2 мг/л)

² имипенем несколько более активен в отношении грамположительных кокков

³ клинически значимой активностью в отношении *H.influenzae* обладают азитромицин и кларитромицин

⁴ линкомицин по активности *in vitro* уступает клиндамицину в отношении большинства возбудителей

⁵ активность моксифлоксацина в отношении *P.aeruginosa* ниже, чем у левофлоксацина и не имеет клинического значения; левофлоксацин по активности против *S.pneumoniae* уступает моксифлоксацину и гемифлоксацину

Таблица 30. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у госпитализированных пациентов

Группа	Наиболее частые возбудители	Рекомендованные режимы терапии
Пневмония нетяжелого течения ¹	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Бензилпенициллин в/в, в/м ± макролид внутрь ² Ампициллин в/в, в/м ± макролид внутрь ² Амоксициллин/клавуланат в/в ± макролид внутрь ² Амоксициллин/сульбактам в/в, в/м ± макролид ² Цефотаксим в/в, в/м ± макролид внутрь ² Цефтриаксон в/в, в/м ± макролид внутрь ² Эртапенем в/в, в/м ± макролид внутрь ² или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в
Пневмония тяжелого течения ³	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp. <i>S. aureus</i> <i>Enterobacteriaceae</i>	Амоксициллин/клавуланат в/в + макролид в/в Цефотаксим в/в+ макролид в/в Цефтриаксон в/в+ макролид в/в Эртапенем в/в + макролид в/в или Респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в + цефотаксим, цефтриаксон в/в

Примечание:

¹ Предпочтительна ступенчатая терапия. При стабильном состоянии пациента допускается сразу назначение препаратов внутрь.

² Следует отдавать предпочтение наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин) и/или благоприятным профилем безопасности и минимальной частотой лекарственных взаимодействий (джозамицин, спирамицин).

³ При наличии факторов риска *P. aeruginosa* – инфекции (бронхоэктазы, прием системных глюкокортикоидов, терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца, истощение) препаратами выбора являются цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем), ципрофлоксацин. Все вышеуказанные препараты можно применять в монотерапии или комбинации с аминогликозидами II-III поколения. При подозрении на аспирацию целесообразно использовать амоксициллин/клавуланат, цефоперазон/сульбактам, тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/тазобактам, карбапенемы (меропенем, имипенем).

9.6.3.3 Отек легких

Отек легких – одно из угрожающих жизни больного, неотложных состояний. Механизм образования отека легких у больных тяжелыми формами гриппа, как правило, мембраногенный. Первичное нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран легких возникает при развитии и

прогрессировании как ОРДС, так и вторичной пневмонии. Однако, при наличии сопутствующей хронической патологии сердечно-сосудистой системы на фоне тяжелого течения гриппа возможно развитие и гидростатического (кардиогенного) отека легких.

Фазы развития отека легких:

1. Интерстициальный отек легких (транссудация жидкой части крови в интерстициальное пространство);
2. Альвеолярный отек легких (заполнение жидкостью альвеол - вспенивание).

Таблица 31. Диагностика отека легких у больных гриппом

Фаза отека легких	Диагностические признаки
1. Интерстициальный отек легких	Жалобы больного на чувство нехватки воздуха, выраженную одышку. При осмотре отмечается синюшность губ. При аускультации выслушивается жесткое дыхание с удлиненным выдохом, сухие рассеянные, а после свистящие хрипы. При рентгенографии: линии Керли при застойной сердечной недостаточности с интерстициальным отёком лёгких.
2. Альвеолярный отек легких	Жалобы на инспираторное удушье, резкую нехватку воздуха, «ловят» ртом воздух. Симптомы усиливаются при положении лежа, что вынуждает больных садиться или стоять (вынужденное положение — ортопноэ). Объективно могут определяться цианоз, бледность, профузный пот. Нередко развивается компенсаторная артериальная гипертензия. Аускультативно выслушиваются влажные мелко- и средне-пузырчатые хрипы сначала в нижних отделах, а затем над всей поверхностью лёгких. Позже возникают крупнопузырчатые хрипы из трахеи и крупных бронхов, слышные на расстоянии; обильная пенистая, иногда с розовым оттенком, мокрота. Дыхание становится kloкочущим. При рентгенографии: симптом «крыльев бабочки» или диффузные очагово-сливные изменения. Развитие острой дыхательной недостаточности.

Лечение отека легких направлено на купирование явлений легочно-сердечной недостаточности путем разгрузки малого круга кровообращения и усиления сократительной способности миокарда, возобновления проходимости бронхов, уменьшения проницаемости тканевых и клеточных мембран, устранения гипоксемии и гипоксии. В особо тяжелых случаях может потребоваться обеспечение адекватной респираторной поддержки (ИВЛ).

Первая помощь при отеке легких:

1. Отсос пенистой жидкости из верхних дыхательных путей;
2. Ингаляция кислородом, пропущенным сквозь 70° спирт или антифомсилан;
3. Больному необходимо придать полусидячее положение, на нижние конечности наложить «венозные жгуты» (на 20 минут);
4. Глюкокортикоиды (преднизолон 50-70 мг/сут., дексаметазон – в эквивалентных дозах);
5. Форсированный диурез (относительно небольшими дозами 1% раствора фуросемида или лазикса – 4-6 мл/сут., внутривенно).

Особенности дальнейшей тактики ведения больных с отеком легких отличаются в зависимости от механизма развития отека и наличия у больного сопутствующих заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы.

9.6.3.4 Острая дыхательная недостаточность (ОДН)

Патогенетические механизмы развития острой дыхательной недостаточности у больных с тяжелыми/осложненными формами гриппа весьма разнообразны. С одной стороны ОДН может быть обусловлена тем или иным респираторным поражением (ОРДС, пневмония, ложный круп, отек легких и др.), с другой стороны причиной развития ОДН у больного гриппом может стать поражение нервной системы (отек и набухание головного мозга, очаговые нарушения мозгового кровообращения).

Основными клиническими признаками ОДН является одышка,

акроцианоз, потливость, тахикардия, нарушение ритма дыхания и нервно-психического статуса, который зависит от степени гипоксемии и гиперкапнии, метаболического или смешанного ацидоза.

Таблица 32. Диагностика ОДН

Степень ОДН	Диагностические признаки
Первая	Жалобы на ощущение недостатка воздуха, беспокойство, эйфория. Кожа влажная, бледная, с легким акроцианозом. Нарастающая одышка (25-30 дыханий в минуту), умеренное повышение АД. РаО ₂ снижено до 70 мм.рт.ст., РаСО ₂ повышено до 50 мм.рт.ст.
Вторая	Бред, возбуждение, галлюцинации, профузный пот, цианоз, одышка (35-40 дыханий в минуту), тахикардия, артериальная гипертензия. РаО ₂ снижено до 60 мм.рт.ст., РаСО ₂ повышено до 60 мм.рт.ст.
Третья	Кома с клоническими и тоническими судорогами, зрачки широкие, значительный цианоз, дыхание поверхностное, частое (более 40 дыханий в минуту), и только перед остановкой сердца дыхание становится редким. АД резко снижено. РаО ₂ менее 50 мм.рт.ст., РаСО ₂ выше 70 мм.рт.ст.

Лечение ОДН заключается в устранении этиологического фактора, обеспечении адекватной респираторной поддержки и проведении экстракорпоральной трансмембранной оксигенации крови.

9.6.3.5 Инфекционно-токсический шок (ИТШ)

Ведущее значение в развитии ИТШ принадлежит вирусно-бактериальным токсинам, которые вызывают нарушение регуляции периферического кровообращения. На ранних стадия шока снижение артериального давления приводит к компенсаторному повышению тонуса симпатико-адреналовой системы с увеличением в крови содержания адреналина и норадреналина, которые вызывают спазм сосудов паренхиматозных органов (печень, почки), кишечника, скелетных мышц. Результатом является стабилизация артериального давления, улучшение кровоснабжения головного мозга и

сердца.

На поздних стадиях шока при недостаточности компенсаторных механизмов спазм сосудов может привести к длительной ишемии и развитию необратимых изменений в тканях и системе гомеостаза.

Таблица 33. Диагностика ИТШ

Стадия	Диагностические признаки
Первая (интоксикация без клинических проявлений)	Озноб с последующим повышением температуры к фебрильным цифрам, тошнота, рвота, возможна диарея. Респираторный алкалоз. Церебральные нарушения в виде беспокойности или заторможенности. АД нормальное.
Вторая (стадия «теплой гипертензии»)	Тахикардия, тахипноэ, гипотония, бледность конечностей с акроцианозом, олигурия, церебральные нарушения. Летальность больных достигает 40%.
Третья («холодная гипотензия»)	Сопорозное состояние, переходящее в кому. Кожа бледная, холодная, может быть петехиальная сыпь. Тахикардия, тахипноэ, олигоанурия. Нарушение терморегуляции – гипотермия. Глубокий метаболический ацидоз. Летальность больных достигает 60%.

ИТШ – неотложное состояние, которое требует проведение интенсивной патогенетической терапии, направленной на:

1. Улучшение микроциркуляции

- С целью стабилизации гемодинамических нарушений, уменьшения воспалительной реакции и интоксикации необходимо применение глюкокортикоидов – **преднизолон** до 1000-2000 мг/сут в течение 1-2 дней, антигистаминные препараты – **димедрол, супрастин**.

- Инфузионно-дезинтоксикационная терапия (объем инфузий не более 1,5 л/сут на фоне стимулируемого диуреза – лазикс/фуросемид 1% 2-4 мл в/м) под обязательным контролем артериального давления и аускультативной картины легких – в целях профилактики отека легких и мозга.

- Для коррекции гемодинамики и возобновления кровотока в почках

целесообразно назначение **допамина** (50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы со скоростью введения 2-4 мкг/кг/мин, т.е. 20 капель в минуту, под контролем ЧСС и АД).

- При появлении признаков сердечной недостаточности необходимо включать в комплексную терапию **коргликон 0,06%** или **строфантин 0,05%** в/в до 1 мл 2-3 раза в сутки.

2. Снятие ДВС-синдрома

- **Гепарин** (первое введение 10 000 ЕД внутривенно, далее по 5 000 ЕД 4 раза в день подкожно) и **курантил** по 50 мг 3 раза в день под контролем свертываемости крови.

3. Борьбу с гипоксией и метаболическим ацидозом

- Обеспечение адекватной респираторной поддержки.
- При метаболическом ацидозе необходимо введение **4% раствора натрия гидрокарбоната** в дозе, соответствующей дефициту буферных оснований соединений (250 мл внутривенно).

9.6.3.6 Инфекционно-токсическая энцефалопатия и отек головного мозга

Инфекционно-токсическая энцефалопатия является одним из наиболее частых неотложных состояний при очень тяжелом течении гриппа. Синдром обусловлен васкулитом и выраженным расстройством гемо- и ликвородинамики в головном мозге с последующим повышением внутричерепного давления.

Клинические проявления: сильная головная боль рвота, оглушенность, возможно психомоторное возбуждение и расстройство сознания.

Лечение инфекционно-токсической энцефалопатии направлено на дезинтоксикацию, снижение внутричерепного давления, улучшение микроциркуляции в головном мозге и профилактику более грозного состояния – отека и набухания головного мозга.

Отек и набухание головного мозга (ОНГМ) является следствием гипоксии мозговой ткани, гиперкапнии, метаболического ацидоза, гипертермии.

Клинические проявления: сильная диффузная головная боль, головокружение, тошнота, рвота, наличие менингеальных знаков, застойные явления в глазном дне, потеря сознания, судороги, повышение АД, брадикардия. Олигопноэ – один из самых поздних симптомов отека головного мозга.

ОНМГ является основанием для проведения комплекса соответствующих патогенетических мероприятий, направленных на:

1. Снижение проницаемости клеточных мембран

- Гормоны и низкомолекулярные декстраны в сочетании с тренталом, компламином способствуют снижению проницаемости стенок церебральных микрососудов и нормализации минерального обмена в тканях мозга.

2. Улучшение терминального кровотока на уровне микроциркуляции

- С целью максимально тонизировать сосуды головного мозга целесообразно применение стероидов, преимущество следует отдавать дексаметазону (0,5-1 мг/кг/сут).

- С целью улучшения мозгового кровообращения внутривенно медленно вводят 2,4% раствор эуфиллина по 10 мл 2-3 раза в день.

3. Уменьшение вязкости крови

4. Купирование интоксикационного синдрома

- При проведении инфузионной терапии преимущество следует отдавать кристаллоидам, комплексным растворам – реосорбилакту. Общий объем инфузии до 1,5 л/сут под контролем артериального давления и диуреза.

5. Активацию перемещения воды из клеток во внеклеточное пространство, дегидратацию

- При проведении инфузионной терапии преимущество следует отдавать комплексным растворам: сорбилакт, реосорбилакт.

- При гипоальбуминемии необходимо введение 10-20% раствора альбумина (5-10 мг/кг и 2-5 мг/кг в/в капельно).

6. Поддержку энергетического баланса в нервной ткани

7. Нейтрализацию метаболического ацидоза

- При метаболическом ацидозе необходимо введение **4% раствора натрия гидрокарбоната** в дозе, соответствующей дефициту буферных основанных соединений (250 мл внутривенно).

8. Поддержку электролитного состава крови

9. Обеспечение энергетических потребностей

С целью поддержки энергетического баланса целесообразно назначение 10% раствора глюкозы с инсулином (10-20 мл/кг/сут).

9.6.3.7 Бактериальный сепсис

Наиболее частыми бактериальными агентами, способными вызвать сепсис у больных гриппом, являются [37]:

- *Streptococcus pneumonia* (*pneumococcus*);
- Стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*);
- *Staphylococcus aureus*;
- *Haemophilus influenza*.

Для своевременной, ранней диагностики сепсиса у больных гриппом, особенно при тяжелом/осложненном течении заболевания, рекомендуются следующие диагностические мероприятия:

- Обязательное бактериологическое исследование мокроты, перед началом антибактериальной терапии;
- Бактериологическое и серологическое исследование крови.

Рекомендации по антибактериальной терапии сепсиса у больных гриппом представлены в таблице 34.

Таблица 34. Схемы лечения больных гриппом, осложненным бактериальным сепсисом

Терапия первой линии	При аллергии к препаратам из группы пенициллинов
<p style="text-align: center;">Ко-амоксиклав (в/в 1200 мг каждые 8 часов) +</p> <p style="text-align: center;">Рифампицин (600 мг перорально или в/в на 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы каждые 12 часов)</p> <p style="text-align: center;">Возможно добавление к схеме препарата Клиндамицин (1200 мг в/в на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы каждые 12 часов)</p>	<p style="text-align: center;">Ванкомицин (< 50 кг: 1250 мг на 250 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы, вводить в течение 120 минут 50-70 кг: 1500 мг на 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы, вводить в течение 150 минут >70 кг: 2000 мг на 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы, вводить в течение 210 минут) +</p> <p style="text-align: center;">Рифампицин (600 мг перорально или в/в на 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы каждые 12 часов) +</p> <p style="text-align: center;">Ципрофлоксацин (400 мг в/в каждые 8 часов, вводить в течение 60 минут)</p> <p style="text-align: center;">Возможно добавление к схеме препарата Клиндамицин (1200 мг в/в на 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы каждые 12 часов)</p>

9.6.4 Грипп у беременных

Женщины, инфицированные вирусом гриппа во время беременности, являются группой риска развития тяжелых/осложненных форм заболевания. Общеизвестным является тот факт, что во время беременности происходит значительная перестройка как гормонального фона женщины, так и иммунологических механизмов. Среди факторов, способствующих развитию

иммуносупрессии беременных, можно отметить повышение уровня прогестерона, бета2-микроглобулина, альфа-фетопротеина, изменение общего гормонального фона. Особого внимания заслуживает возможный вклад в эти процессы механизмов кооперации эндогенных ретровирусов и клеточных генов в развитии и генетическом контроле функций плаценты. Современная концепция основана на объяснении механизмов генерализации иммуносупрессии беременных в связи с экспрессией иммуносупрессивных элементов эндогенных ретровирусов (Киселев О.И., Покровский В.И. Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии). Иммуномодуляция в этом случае может осуществляться путем трансмембранного взаимодействия подобных иммуносупрессивных элементов с мембранными доменами TCR α -рецепторов, являющихся ключевыми факторами активации Т-лимфоцитов. В организме беременной женщины наблюдается тенденция к развитию иммунного ответа на различные возбудители по гуморальному типу.

Большое количество исследований, проведенных в период последней пандемии вируса гриппа (2009 года), свидетельствуют о том, что беременные по сравнению с небеременными женщинами того же возраста, имеют повышенный риск смерти и тяжелого течения при инфицировании гриппом A(H1N1)pdm2009 [29-35]. Полагают, что в некоторых случаях возможна трансплацентарная передача вируса гриппа от матери плоду. Однако убедительных данных по частоте подобного инфицирования нет. В серии исследований, полученных японскими учеными, показана возможность развития местной воспалительной реакции в тканях оболочек плода при инфицировании вирусом гриппа типа А. Кроме того, установлена способность вируса гриппа типа А вызывать апоптоз клеток хориона и экспрессию в них генов провоспалительных цитокинов: IL-6, TNF- α , IFN- β , а также ряда хемокинов: MCP-1, MIP-1 β , IL-8, GRO- α , GRO- β , ENA-78. Хемокины привлекают в очаг воспаления моноциты и нейтрофилы, которые дифференцируются под действием провоспалительных цитокинов и

участвуют в фагоцитозе зараженных вирусом клеток [36]. Подобный механизм развития гриппозной инфекции в тканях оболочек плода может иметь место при тяжелом течении гриппа у беременных и вносить свой вклад в развитие патологии плода и ухудшение состояния беременной.

Причины тяжелого течения гриппа при беременности:

1. Общая иммуносупрессия - связана с продуктами и метаболизмом некоторых гормонов: хорионического гонадотропина, прогестерона, альфа-фетопротеина и другими факторами.

2. Высокая потребностью в кислороде организма матери и плода. Поглощение кислорода прогрессивно усиливается во втором и третьем триместрах беременности. Растущий плод оказывает давление на диафрагму, что делает дыхательные движения затрудненными, особенно при физической нагрузке и движении. Поэтому любое снижение функций легких сильно отражается на общем состоянии беременных женщин.

3. Высокая чувствительность к гипоксии. В случае развития гипоксии наблюдается высокий уровень продукции деструктивных активных форм кислорода. Свободные радикалы кислорода понижают способность легких и плаценты к транспорту кислорода, а при развитии гриппа вызывают генерализованную провоспалительную реакцию. Активные формы кислорода являются индукторами транскрипционных факторов, регулирующих активность генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов.

Для проведения адекватной терапии беременные должны госпитализироваться в стационар независимо от характера и тяжести клинических проявлений гриппа и срока беременности.

Возможные ошибки в тактике ведения беременных, больных гриппом:

- Позднее начало противовирусной терапии;
- Нерациональная противовирусная терапия;

- Недооценка тяжести состояния и недостаточный контроль за состоянием на амбулаторном этапе;
- Поздняя госпитализация в стационар при средних и тяжелых вариантах течения заболевания;
- Поздняя и неадекватная респираторная поддержка;
- Антибактериальные лекарственные средства, противопоказанные при беременности: тетрациклины, доксициклин, фторхинолоны, ко-тримоксазол, сульфаниламиды;
- Нерациональная антибиотикотерапия (комбинация бактериостатических и бактерицидных антибиотиков; форсированная комбинация ампиокса);
- Длительное применение нестероидных противовоспалительных средств, ненаркотических анальгетиков, биогенных стимуляторов.

1. Противовирусная терапия

Далеко не все лекарственные средства, обладающие противовирусным действием в отношении вируса гриппа, могут быть назначены беременным. Одни препараты обладают доказанным токсическим действием на плод, а о безопасности применения у беременных других лекарственных средств в настоящее время просто не достаточно информации.

Противовирусные препараты необходимо назначить как можно раньше, с первых часов заболевания.

▪ **Рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов:**

1. **Осельтамивир** – препарат выбора из группы ингибиторов нейраминидазы - 75 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 5 дней, при тяжелых/осложненных формах гриппа, доза может быть увеличена до 150 мг 2 раза в день с продлением курса лечения до 10 дней.

2. **Умифеновир** (Арбидол) – с осторожностью в соответствии с инструкцией.

3. Начиная с 14-ой недели беременности в первые часы заболевания и до 3 дня болезни возможно использование **Интерферон альфа-2b** (виферон) в суппозиториях по 500 000 МЕ 2 раза в день.

2. Противовоспалительная и жаропонижающая терапия

Исследования показали, что гипертермия у беременных в течение первого триместра удваивает риск возникновения дефектов медуллярной трубки и может быть связана с другими врожденными дефектами и неблагоприятными исходами у плода. Имеющиеся данные позволяют предположить, что риск возникновения врожденных дефектов, связанных с температурой, может быть снижен путем применения жаропонижающих препаратов и/или мультивитаминов, содержащих фолиевую кислоту.

Препаратом выбора в этой группе лекарственных средств является парацетамол, однако возможно назначение и некоторых других НПВП.

- **Парацетамол** – 500-1000 мг до 4 раз в день (не более 4 г в сутки);

- **Ибупрофен** – по 200-400 мг 3-4 раза в сутки в течение 3-5 дней

(Максимальная суточная доза - 1200 мг);

- **Целекоксиб** – 100-200 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней

(Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг) (исключить применение препарата в 3 триместре);

3. Антибактериальная терапия

Применение антибактериальных препаратов у беременных возможно лишь в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. В качестве препаратов выбора могут быть рекомендованы антибиотики из группы защищенных аминопенициллинов (амоксиклав) или цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим) в сочетании с макролидами (азитромицин/сумамед/хемомицин, кларитромицин) и карбапенемами (меропенем/меронем, имипенем).

Антибактериальные лекарственные средства, противопоказанные

при беременности: тетрациклины, доксициклин, фторхинолоны, ко-тримоксазол, сульфаниламиды.

▪ Рекомендуемые дозировки некоторых антибактериальных препаратов:

- **Амоксиклав** – в/в по 1,2 г каждые 8 часов;
- **Цефоперазон/сульбактам** – по 1-2 г каждые 8-12 часов;
- **Азитромицин (сумамед/ хемомицин)** – 0,5 г 1 раз в сутки;
- **Кларитромицин** – 0,25 – 0,5 г 2 раза в сутки;
- **Цефтриаксон** – по 2-3 г один раз в сутки в/в;
- **Цефотаксим** – по 3-4 г 2-3 раза в сутки в/в;
- **Меропенем (меронем)** – по 0,5-1,0 г каждые 8 часов в/в;
- **Имипенем** – по 0,5-1,0 г каждые 6-8 часов в/в;

4. Акушерская тактика

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения.

При заболевании гриппом в начале 1-го триместра беременности, особенно в случаях средних и тяжелых вариантов течения, целесообразно в последующем эту беременность прервать в связи с высоким риском перинатальных осложнений.

Одним из наиболее частых осложнений гриппа во время беременности является синдром потери плода (самопроизвольные аборты, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды). Причинами этого являются непосредственно эмбриотоксическое действие вируса и нарушение маточно-плацентарного кровообращения на фоне интоксикации и гипертермии. Частота самопроизвольного прерывания беременности достигает 20-25% при осложненном течении гриппа, преждевременные роды возникают у 16,5%

рожениц (Климов В.А., 2009).

В случае развития спонтанной родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода. Проводить тщательное обезболивание, дезинтоксикационную, антибактериальную терапию, респираторную поддержку, вводить препараты, улучшающие функции фетоплацентарного комплекса. Во втором периоде родов, если существует опасность развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, необходимо исключить потуги путем проведения оперативного родоразрешения - кесарево сечение или при необходимости вакуум-экстракция или акушерские щипцы.

При необходимости оперативного родоразрешения в качестве анестезиологического пособия следует считать предпочтительными методы регионарной анестезии на фоне обязательного применения методов респираторной поддержки.

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения. В послеродовом (постабортном) периоде – целесообразно назначение утеротоников на 2-3 дня и продолжение лечения гриппа и пневмонии, начатое до родов (выкидыша). Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения должен решаться индивидуально консилиумом врачей.

10. Профилактика

Ерофеева М.К., Стукова М.А., Никоноров И.Ю.

Профилактические мероприятия для любого инфекционного заболевания должны быть направлены на все три звена эпидемической цепи: источник инфекции, механизмы и пути передачи, восприимчивый организм.

10.1 Неспецифическая профилактика

10.1.1 Профилактические мероприятия, направленные на источник инфекции

Несмотря на то, что в последние годы приходит все больше сообщений о подтвержденных случаях передачи вируса гриппа от животных к человеку, главным эпидемически значимым источником инфекции при гриппе остается именно больной человек. Больной человек наиболее заразен для окружающих первые 3–4 дня болезни, хотя выделение вируса возможно на протяжении всего заболевания и даже в период выздоровления. Дети, особенно маленькие, потенциально «опасны» более длительный период (7–10 дней). Профилактические мероприятия, направленные на первое звено эпидемической цепи в данном случае заключаются в своевременной диагностике и лечении больных гриппом. Особого внимания в данном плане заслуживают ежедневные медицинские осмотры, проведение которых в организованных коллективах необходимо в периоды эпидемических подъемов заболеваемости гриппом.

В случае появления в семье больного, с симптомами гриппа, необходимо проведение следующих мероприятий:

- изолировать больного в отдельном помещении, а если это невозможно, обеспечить, чтобы его кровать, отгороженная ширмой, находилась на расстоянии более одного метра от места расположения других людей;
- часто проветривать помещение и проводить влажную уборку с помощью имеющихся бытовых моющих и дезинфицирующих средств;

- кипятить или обрабатывать посуду, используемую больным, дезинфицирующими средствами в специальной емкости;
- тщательно мыть руки с мылом после каждого контакта с больным;
- носить маски, имеющиеся в продаже или сделанные из подручных материалов (ватно-марлевые) при условии их смены через каждые 2 часа с последующей утилизацией или надлежащей стиркой и двухсторонним проглаживанием.

10.1.2 Профилактические мероприятия, направленные на механизмы и пути передачи

Главным механизмом передачи гриппа является воздушно-капельный (при кашле и чихании, с капельками слюны). Однако, в условиях большой скученности населения мегаполисов, возможна реализация контактного механизма передачи гриппа, когда вирусные частицы доставляются с контаминированных поверхностей общественного пользования к слизистой верхних дыхательных путей через руки. Во внешней среде вирус гриппа способен сохраняться не долго — от 2-х до 8 часов. Погибает под воздействием высоких температур (75–100°C), а также некоторых бактерицидных агентов, таких как спирт, перекись водорода, щелочь (мыло). Антисептики на основе йода также эффективны против вирусов гриппа при использовании в соответствующих концентрациях на протяжении достаточного количества времени.

Активным биологическим действием обладают ультрафиолетовые (УФ) лучи. При этом наибольшую бактерицидность имеют лучи с длиной волны 250–260 нм. Обеззараживание помещения УФ лампами проводится как прямым, так и рассеянным облучением. Прямое облучение помещения (спальни, палаты, учебные кабинеты) проводится в отсутствие людей лампами УФ различного типа (потолочные, настенные, передвижные). Такой метод быстро обеспечивает инактивацию вирусов и другой микрофлоры в воздухе и частично на предметах обстановки.

Метод рассеянного облучения может применяться в присутствии людей. При этом облучатели устанавливаются на расстоянии 2–2,5 м от пола, направляя саму лампу в потолок. Доказано, что безвредной для человека дозой УФ-облучения является доза, полученная из расчета: 1 Вт номинальной мощности лампы на 1 м³ воздуха в течение 5–6 часов. Следовательно, для помещения с объемом воздуха 15 м³ достаточно лампы мощностью 15 Вт (ДБ-15), для помещения с объемом 30 м³ - лампы ДБ-30-1.

Неотъемлемой и важной частью противоэпидемических мероприятий в очаге является текущая дезинфекция предметов личного обихода и всего помещения. Необходимо тщательное обеззараживание посуды, для чего используются дезинфицирующие растворы, из которых самой доступной и распространенной группой являются хлорсодержащие препараты.

Для обработки поверхностей помещений (пол, стены, двери), а также мебели, оборудования используются 1% раствор хлорамина Б или ХБ, 1% осветленный раствор хлорной извести, 0,15 % осветленный раствор НГК, 1% раствор гипохлорида натрия и подобные средства. Обеззараживание проводится путем орошения или протирания поверхностей с последующей влажной уборкой. Норма расхода растворов - 300 мл/м². Время экспозиции при заключительной дезинфекции - 60 мин. Можно использовать также 1% раствор Полисепта (100 мл/м²), 3% раствор Пероксимеда (200 мл/м²), 1% растворы Велтолена или Фогуцида (100 мл/м²).

Полотенца, носовые платки подлежат частой замене и стирке с кипячением, как и остальное белье больного. Маски должны быть одноразовыми и меняться через каждый час.

В палате или боксе не менее 2 раз в сутки должна проводиться влажная уборка с применением указанных дезинфицирующих средств. После удаления больного из бокса (палаты) проводится заключительная дезинфекция: мытье стен, подоконников, мебели, полов с применением дезсредств, кипячение посуды, белья, УФ-облучение помещения.

Таким образом, основными профилактическими мероприятиями,

направленными на предотвращение реализации механизмов и путей передачи вируса гриппа являются:

1. Избегание прямых контактов с больными ОРВИ (ближе 1 метра), избегание людных мест в периоды эпидемии или пандемии гриппа;
2. Использование одноразовых масок (смена маски каждые 2-3 часа). Наиболее целесообразно применение маски на больном с целью предотвращения образования мелкодисперсной аэрозольной взвеси, содержащей вирусные частицы, при разговоре, кашле и чихании;
3. Регулярное проветривание помещений общего пользования;
4. Использование одноразовых бумажных платков и регулярное мытье рук с мылом, избегание прямых контактов кистей рук с поверхностями общего пользования в периоды эпидемии или пандемии гриппа;
5. Избегание контактов грязных рук с глазами, носом и ртом;
6. Регулярная обработка поверхностей общего пользования антисептическими растворами;
7. Туалет полости носа: регулярное промывание наружных отделов носовых ходов мыльным раствором или специальными солевыми растворами (Аква Марис).

10.1.3 Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый организм

Особое внимание стоит уделить профилактике гриппа в группах риска развития тяжелых/осложненных форм заболевания (см. раздел 5.2.5).

Профилактическими мероприятиями, направленными на восприимчивый организм, являются:

1. Ведение здорового образа жизни (полноценный сон, свежий воздух, активный отдых, сбалансированная пища, богатая витаминами);
2. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и состояний, обуславливающих повышение восприимчивости организма к вирусу гриппа или способствующих развитию иммунодефицита, а также являющихся

факторами риска тяжелого/осложненного течения гриппа;

3. Проведение химиопрофилактики (при наличии в анамнезе непосредственного контакта с больным гриппом или ОРВИ другой этиологии).

Современная концепция профилактики острых респираторных вирусных инфекции (ОРВИ) основана на применении средств, повышающих неспецифическую защиту организма у населения, особенно среди детей и лиц старше 50-60 лет. Здоровье последних обычно уже отягощено различными соматическими заболеваниями, так же как и здоровье лиц с иммунодефицитными состояниями. В России около 50% населения (взрослые и дети) имеют вторичные иммунодефициты. Около 30% страдают различными аллергическими заболеваниями. Иммунодефицитные состояния (вторичные) способствуют более частому развитию у пациентов распространенных инфекционных заболеваний, в особенности ОРВИ. В свою очередь частые ОРВИ инициируют и усиливают вторичные иммунодефициты.

Неспецифическая защита подразделяется на две группы: экстренная профилактика, рассчитанная на немедленное противовирусное действие химиопрепаратов, интерферонов и индукторов интерферона, и сезонная профилактика - в виде курсов применения определенных средств и методов, постепенно повышающих неспецифическую резистентность организма к респираторным вирусам.

Экстренная профилактика дает возможность осуществить защиту определенных групп населения в условиях начавшейся эпидемии или вспышки.

Проведение сезонной профилактики предусматривает повышение резистентности организма к респираторным вирусам.

Таблица 35. Неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ

Неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ		
↓		↓
Экстренная профилактика (воздействие на вирус)		Сезонная профилактика
↓ Внутриочаговая	↓ Внеочаговая (плановая)	

Специальные средства неспецифической профилактики можно разделить на четыре группы:

1. Специфические противовирусные препараты - применяются с целью воздействия на вирус в условиях начавшейся эпидемии или вспышки (умифеновир);

2. Препараты интерферонов (интерферон-альфа, интерферон-гамма);

3. Индукторы интерферона (меглюмина акридонацетат, тилорон, кагоцел);

4. Иммуностимулирующие средства: растительного (иммунал, эхинацея), животного (тимоген), синтетического происхождения (левамизол, ликопид, полиоксидоний) происхождения.

На первом этапе вирусного инфицирования локально (в воротах инфекции) интерфероны первого и 2 типов (альфа/гамма) осуществляют три взаимосвязанных действия:

- внутриклеточную ингибицию репродукции вирусов;

- удаление инфицированного материала;

- защиту не зараженных вирусом клеток вновь синтезированным интерфероном.

Однако далеко не всегда активности эндогенных интерферонов достаточно для прекращения инфекционного процесса. В этой связи патогенетически оправданным является назначение экзогенных интраназальных интерферонов, препятствующих разворачиванию инфекционного процесса при контакте пациента с вирусами гриппа.

Интраназальное применение препаратов интерферона (альфа/гамма) позволяет активировать неспецифические механизмы защиты слизистых верхних дыхательных путей от проникновения и массивной репликации вируса. Препараты интерферона целесообразно использовать для эффективной экстренной профилактики гриппа в случае непосредственного контакта с больным гриппом или в период эпидемии.

Препараты индукторов интерферона обладают более медленным действием. Установлено, что расчетное время достижения оптимальной индукции составляет от 6 до 12 часов – время необходимое для транскрипционной активации генов, кодирующих интерфероны, и накопления продуктов индукции в периферической крови. Эффект от их применения носит системный характер, что способствует повышению неспецифической резистентности всего организма в отношении вирусных инфекций. Препараты индукторов интерферона могут быть с успехом использованы, как для эффективной внутриочаговой, так и для плановой профилактики гриппа. В последние годы проводятся мультицентровые исследования по изучению профилактической активности индукторов интерферона отечественного производства. Так, в период повышенной заболеваемости гриппом в 2002/2004 гг., в 12 регионах Российской Федерации оценивалась профилактическая эффективность меглюмина акридонацетата (циклоферон). В среднем, среди заболевших ОРЗ, получавших циклоферон, уровень заболеваемости оказался ниже, чем у лиц, которым не проводилась медикаментозная профилактика. Следует отметить, что даже, когда на фоне приема циклоферона развивалось заболевание, в большинстве случаев (85.7%) оно носило легкий характер, среднетяжелая форма - регистрировалась лишь у 14.3% заболевших.

Таблица 36. Средства неспецифической профилактики

Противовирусные препараты		
1.	Умифеновир (Арбидол)	При непосредственном контакте с больным гриппом и другими ОРВИ - 200 мг/сут. Курс - 10-14 дней.
<i>Препараты интерферона</i>		
2.	Интерферон альфа (Реаферон-Липинт)-	500000 МЕ (1 капсула) в сутки, 2 раза в неделю в течение месяца.
3	Интерферон альфа (Альфарона / лиофилизат для приготовления раствора)	Содержимое растворить в 5 мл воды. Применяется интраназально по 3 капли в каждый носовой ход через день в течение 10 дней (суточная доза - 3000 МЕ)
4.	Интерферон гамма (Ингарон / лиофилизат для приготовления раствора)	Содержимое растворить в 5 мл воды. Применяется интраназально по 2-3 капли в каждый носовой ход через день в течение 10 дней (суточная доза – 4000-5000 МЕ)
5	Интерферон альфа (Гриппферон)	Применяется интраназально по 3 капли в каждый носовой ход через день в течение 10 и более дней (суточная доза - 3000 МЕ)
<i>Индукторы интерферона</i>		
6.	Меглюмина акридонатацетат (Циклоферон)	450–600 мг (3–4 табл.) в сутки за 30 минут до еды на 1, 2, 4, 6, 8-е сутки. Далее делают перерыв 72 ч (3 суток) и продолжают курс на 11, 14, 17, 20, 23-и сутки. Общий курс составляет от 5 до 10 приемов.
7.	Тилорон (Амиксин, Лавомакс)	125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель. Курсовая доза - 750 мг (6 таблеток).
8.	Кагоцел	Профилактика проводится 7-дневными циклами: два дня по 24 мг (2 табл.) 1 раз в день, 5 дней перерыв; затем цикл повторить. Длительность курса от одной недели до нескольких месяцев.

10.2 Специфическая профилактика

Вакцинация против гриппа является наиболее эффективным средством защиты восприимчивых людей, способствует снижению циркуляции вирусов гриппа среди населения, что позволяет рекомендовать ее для широких слоев населения. В строго контролируемых эпидемиологических наблюдениях показано, что иммунизация современными гриппозными вакцинами является

единственным научно обоснованным эффективным способом массовой профилактики гриппа. Установлено, что при своевременной вакцинации можно предотвратить заболевание гриппом у 80–90% детей и взрослых. При вынесении рекомендаций в отношении состава гриппозных вакцин принимаются во внимание: прогнозы на основе данных лабораторий ВОЗ о том, какие вирусные штаммы могут вызвать эпидемии гриппа в предстоящем сезоне; антигенное сходство выбранного вакцинного штамма и прогнозируемого эпидемического штамма; иммуногенность выбранного штамма; пригодность штамма вируса для использования в производстве вакцины. Строгий процесс отбора кандидатов в вакцинные штаммы важен, так как эффективность вакцины может быть снижена, если компоненты вакцины не совпадут с циркулирующими штаммами. Антигенный состав вакцинных штаммов ежегодно меняется в соответствии с эпидемической ситуацией, рекомендациями ВОЗ и Комиссии по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам Минздрава России.

Последнее десятилетие ознаменовалось существенными изменениями эпидемиологической ситуации по гриппу по сравнению с предыдущими годами как за счет появления в человеческой популяции нового штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09, одновременной циркуляции вирусов гриппа В Ямагатской и Викторианской генетических линий, так и за счет участвовавших случаев заболеваемости людей, вызванной возбудителями гриппа птиц. При потенциальной угрозе развития эпидемий гриппа птиц главной причиной эпидемий гриппа по-прежнему остается грипп, вызванный вирусами A(H1N1), A(H3N2) и В. Иммунопрофилактика гриппа остается главным средством специфической профилактики гриппа среди категорий людей, которые относятся к "группе риска". Анализ пандемии гриппа 2009 года и тщательное изучение безопасности вакцин расширило данную категорию за счет включения в нее беременных женщин. Исключение из состава вакцин консервантов позволяет исключить побочные прививочные реакции, новые формы выпуска препаратов повышают удобство и безопасность методов

иммунизации. Применение трехвалентных, а в перспективе и четырехвалентных вакцин, включающих все типы циркулирующих вирусов гриппа А(Н1N1), А(Н3N2) и В, уменьшение антигенной нагрузки за счет применения эффективных адъювантов и/или современных технологий очистки вирусных частиц повышает потенциальную эффективность противогриппозных прививок.

10.2.1 Виды гриппозных вакцин

Живые гриппозные вакцины (ЖГВ) воспроизводят в организме ослабленную естественную инфекцию, стимулируют секреторную, гуморальную и клеточную системы иммунитета, создают более широкий спектр иммунного ответа, более экономичны по стоимости. Живые гриппозные вакцины содержат ослабленный вирус гриппа, полученный из вируссодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов, очищенной методом ультрацентрифугирования.

Инактивированные гриппозные вакцины (ИГВ) формируют преимущественно гуморальный иммунитет, обеспечивающий защиту от гриппа, и имеют меньшее число противопоказаний, что делает возможным их применение не только для практически здоровых людей, но и лиц старше 65 лет, и страдающих различными хроническими заболеваниями. Выделяют три основных типа ИГВ: цельновирионные, расщепленные и субъединичные. Инактивированные цельновирионные вакцины содержат цельные вирусы гриппа, прошедшие предварительную инактивацию и очистку. При изготовлении вакцины вирус гриппа выращивается на куриных эмбрионах или культуре клеток, затем выделяется и инактивируется. Сплит-вакцины (расщепленные) содержат частицы разрушенного вируса - поверхностные и внутренние белки. Изготавливается вакцина путем расщепления вирусных частиц при помощи органических растворителей или детергентов. При парентеральном (внутримышечном) введении данные типы ИГВ вызывают выработку высоких уровней сывороточных антител, преимущественно вирус-

специфических иммуноглобулинов класса G (в первую очередь IgG1), а также IgM и IgA, но в более низких концентрациях. Антитела, вырабатываемые после вакцинации цельновирионными и расщепленными ИГВ, в основном типоспецифичны; кросспротективность обеспечивается за счет выработки антител к внутренним белкам вируса (M, NP). Субъединичные вакцины основаны на использовании очищенных поверхностных вирусных белков. В случае с вирусом гриппа вакцина содержит только два поверхностных гликопротеина - гемагглютинин (HA) и нейраминидазу (NA) и максимально очищена от балластных белков. Основной недостаток субъединичных вакцин связан с меньшей иммуногенностью по сравнению с цельновирионными и расщепленными вакцинами. Включение в состав вакцинного препарата адьюванта значительно повышает иммуногенность вакцины и позволяет максимально снизить дозу вводимого антигена, что в свою очередь приводит к снижению реактогенности вакцины.

10.2.2 Тактика и организация вакцинопрофилактики гриппа

Исходя из мирового и отечественного опыта применения противогриппозных вакцин, иммунопрофилактика гриппа направлена в первую очередь на профилактику гриппа среди особо нуждающихся категорий. В соответствии с Приказом Минздравсоцразвития России от 31.01.2011 № 51н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок», к таким категориям, в первую очередь, относятся лица из групп риска тяжелого/осложненного течения гриппа, а также лица из групп высокого риска заражения гриппом (медицинский персонал, работники сферы бытового обслуживания, коммунальных служб, транспорта, учебных заведений, военнослужащие, школьники и пр.). Прививку против гриппа может получить любой гражданин страны при отсутствии у него медицинских противопоказаний, указанных в инструкциях на препарат.

В настоящее время в Российской Федерации гриппозные вакцины

представлены как препаратами отечественного, так и зарубежного производства (**таблица 35**). Показания к применению, схема иммунизации в обязательном порядке указываются в инструкциях, утвержденных для каждой инактивированной или живой гриппозной вакцины. Актуальный список иммунобиологических препаратов представлен в Государственном реестре лекарственных средств (<http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>).

Прививочная кампания начинается с составления списка и предварительного отбора лиц, подлежащих прививкам. Учитываются постоянные и временные медицинские противопоказания и прививочный анамнез в предшествующие годы. Перечень противопоказаний имеется в инструкции (наставлении) по применению вакцины. Во всех странах, где применяются ИГВ, определено только одно постоянное противопоказание: аллергия к яичному белку (кроме вакцин с накоплением вируса на культуре клеток).

Непосредственно перед прививкой измеряется температура тела, проводится обязательный медицинский осмотр детей и при предъявлении жалоб - взрослых. Проведение прививок осуществляют в специально оборудованных кабинетах вакцинопрофилактики. Прививки на предприятиях и в учреждениях проводят в специально организованных прививочных пунктах. Для прививок лиц "группы риска" из числа неработающего взрослого населения прививочные пункты развертываются в территориальных поликлиниках.

Таблица 37. Гриппозные вакцины, разрешенные к применению на территории России

№	Торговое наименование лекарственного препарата	Международное непатентованное или химическое наименование	Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение	Производитель (Все стадии производства)	Лекарственная форма	Номер регистр. удост.	Дата регистр.	Примечание
Препараты отечественного производства, в т.ч. совместно с зарубежными производителями								
1	Гриппол	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]+Азоксимера бромид	ООО "НПО Петровакс Фарм 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, Россия	Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов ФГУП ФМБА, 198320, РФ, Санкт-Петербург, г.Красное Село, ул. Свободы, д.52 Микроген НПО ФГУП [Иммунопрепарат, г.Уфа], Россия, 450014, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Новороссийская, д. 105	Раствор для внутримышечного и подкожного введения. По 0,5 мл/доза.	Р N003865/01	28.01.2010	Прим.
2	Гриппол® плюс	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] + Азоксимера бромид	ООО "НПО Петровакс Фарм 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, Россия	ООО "НПО Петровакс Фарм 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, Россия	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения. По 0,5 мл/доза.	ЛСР-006981/08	01.09.2008	Прим.

3	Гриппол® Нео	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная] + Азоксимера бромид	ООО "НПО Петровакс Фарм 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, Россия	ООО ФК "ПЕТРОВАКС" 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, Россия	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения По 0,5 мл/доза.	ЛСР-006029/09	23.07.2009	Не прим.
4	Ультрикс®	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	ООО "ФОРТ", 390000, Рязанская область, г. Рязань, ул. Новослободская, д. 20а, Россия	Федеральное государственное унитарное предприятие "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов" Федерального медико-биологического агентства (ФГУП СПбНИИВС ФМБА, Россия), 198320, г. Санкт-Петербург, г. Красное Село, ул. Свободы, д. 52 Филиал ФГУ "48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации" - "Вирусологический центр", 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11	Раствор для внутримышечного введения. По 0,5 мл/доза.	ЛСР-001419/08	11.03.2008	Прим.

5	Флюарикс	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	ГлаксоСмитКляйн Трейдинг ЗАО, 119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2., Россия	ГлаксоСмитКляйн Байолоджиалз, отделение СмитКляйн Бичем Фарма ГмбХ и Ко. КГ, Германия, Вторичная/потребительская упаковка и Выпускающий контроль качества - Смиткляйн Бичем-Биомед ООО, 143422 Московская обл., Красногорский р-н, с. Петрово-Дальнее, "Биомед" им. Мечникова	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения. По 0,5 мл/доза.	П N015679/01	02.06.2009	Прим.
6	СОВИГРИПП Вакцина гриппозная инактивированная субъединичная	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Микроген НПО ФГУП, 115088 Москва ул. 1-ая Дубровская, 15, Россия	Микроген НПО ФГУП [Иммунопрепарат, г.Уфа], Россия, 450014, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Новороссийская, д. 105	Раствор для внутримышечного введения. По 0,5 мл/доза.	ЛП-001836	13.09.2012	Широко не прим.
7	Вакцина гриппозная инактивированная элюатно- центрифужная жидкая (Вакцина гриппозная)	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Микроген НПО ФГУП, 115088 Москва ул. 1-ая Дубровская, 15, Россия	Микроген НПО ФГУП [Иммунопрепарат, г.Уфа], Россия, 450014, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Новороссийская, д. 105	Суспензия для интраназального введения. По 0,5 мл/доза. Бутылки по 100,0 мл	ЛС-002160	27.10.2006	Не прим.
8	Грипповак	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов ФГУП ФМБА, 198320, РФ, Санкт-Петербург, г.Красное Село, ул. Свободы, д.52, Россия	Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов ФГУП ФМБА, 198320, РФ, Санкт-Петербург, г.Красное Село, ул. Свободы, д.52, Россия	Суспензия для подкожного и назального введения. По 0,5 мл/доза.	ЛСР-002842/07	21.09.2007	Широко не прим.

9	Ультравак® Вакцина гриппозная аллантоисная живая		Микроген НПО ФГУП, 115088 Москва ул. 1-ая Дубровская, 15, Россия	Федеральное государственное унитарное предприятие «Научно- производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ФГУП "НПО "Микроген" Минздравсоцразвития России) 664009, Иркутская область, г. Иркутск, ул. 3-я Летчиков, д. 1 "А", Россия	Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения. По 0,5 мл/доза (1 ампула с вакциной, 1 ампула с растворителем (вода для инъекций), 1 распылитель- дозатор одноразового использования).	Р N003224/01	04.06.2009	Широко не прим.
Препараты зарубежного производства								
10	Агриппал® S1	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Новартис Вакцинс энд Диагностикс С.р.л., Виа Фиорентина 1, 53100 Сиена, Италия	Новартис Вакцинс энд Диагностикс С.р.л., Bellaria, Rosia, 53018 Sovicille Беллария, Росия, 53018 Совичилле, Италия Фасовка и (или) первичная упаковка и (или) вторичная упаковка - РОВИ Контракт Мэньюфэкчуринг, С.Л., Хулиана Камарильо, 35, 28037, Мадрид Julian Samarillo 35, 28037, Madrid, Испания	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения. По 0,5 мл/доза.	П N012054/01	24.10.2011	Широко не прим.
11	Бегривак	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Новартис Вакцинс энд Диагностикс ГмбХ и Ко.КГ, Швейцария	Новартис Вакцинс энд Диагностикс ГмбХ и Ко.КГ, Германия	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения. По 0,5 мл/доза.	П N015910/01	26.06.2009	Широко не прим.

12	Ваксигрип (инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа)	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Санофи Пастер С.А., Франция Sanofi Pasteur S.A., France 2, avenue Pont Pasteur 69007 Lyon, France	Санофи Пастер С.А. 1541, avenue Marcel Merieux 69280 Marcy L'etoile, France	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения (шприц). По 0,25 и 0,5 мл/доза.	П N014493/01	26.05.2008	Прим.
13	Инфлювак® (Вакцина гиппозная субъединичная инактивированная)	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Эбботт Биолоджикалз Б.В., С.Д. ван Хоугенлаан 36, 1381 СП Веесп, Нидерланды	Эбботт Биолоджикалз Б.В., Veerweg 12, 8121 AA Olst, The Netherlands/ Beepweg 12, 8121 AA Ольст, Нидерланды	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения. По 0,5 мл/доза.	П N015694/01	27.04.2009	Прим.
14	Инфлексал V (Вакцина гриппозная субъединичная инактивированная виросомальная)	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Берна Биотех Лтд, Швейцария	суспензия для внутримышечного и подкожного введения	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения. По 0,5 мл/доза.	ЛСР- 003255/07	17.10.2007	Широко не прим.
15	Флюоваксин	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	Мединторг ЗАО, Россия	Чанчунь Чаншэн Лайф Сайенсиз Лтд, Китай	Суспензия для внутримышечного и подкожного введения. По 0,5 мл/доза.	ЛСР- 003842/09	21.05.2009	Прим.

10.2.3 Иммунизация инактивированными гриппозными вакцинами отечественного производства

Инактивированные тривалентные полимер-субъединичные гриппозные вакцины **Гриппол®** и **Гриппол плюс** представляют собой раствор для внутримышечного и подкожного введения. Вакцины содержат поверхностные гликопротеины (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирионов вируса гриппа типа А и В, полученных из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов от клинически здоровых кур, и разведенные в фосфатном буферном растворе, в комплексе с азоксимера бромидом (Полиоксидоний).

Гриппол® не содержит консервант или содержит консервант тиомерсал (мертиолят $-50,0 \pm 7,5$) мкг) 1 доза вакцины **Гриппол®** в объеме 0,5 мл содержит: гемагглютинин вируса гриппа подтипа А(Н1N1) - 5 мкг; гемагглютинин вируса гриппа подтипа А(Н3N2) - 5 мкг; гемагглютинин вируса гриппа типа В - 11 мкг; азоксимера бромид (Полиоксидоний) - 500 мкг.

Гриппол плюс не содержит консерванта. 1 доза вакцины **Гриппол плюс** в объеме 0,5 мл содержит: гемагглютинин вируса гриппа подтипа А(Н1N1) - 5 мкг; гемагглютинин вируса гриппа подтипа А (Н3N2) - 5 мкг; гемагглютинин вируса гриппа типа В - 5 мкг; азоксимера бромид (Полиоксидоний) - 500 мкг;

Вакцины вызывают формирование высокого специфического иммунитета против гриппа. Защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8-12 дней и сохраняется до 12 месяцев, в том числе и у пожилых лиц. Защитные титры антител к вирусам гриппа после вакцинации лиц разного возраста определяются у 75-92% вакцинированных. Включение в вакцинный препарат азоксимера бромида обеспечивает увеличение иммуногенности и стабильности антигенов, позволяет повысить иммунологическую память, существенно снизить прививочную дозу антигенов, повысить устойчивость организма к другим инфекциям за счет коррекции иммунного статуса.

Вакцинация в первую очередь показана:

1. Лицам с высоким риском возникновения осложнений в случае заболеваний гриппом, к которым относятся:

- лица старше 60 лет; детям дошкольного возраста, школьникам;
- лица, часто болеющие ОРЗ, страдающие хроническими соматическими заболеваниями, в том числе: болезнями и пороками развития центральной нервной, сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем, в том числе бронхиальной астмой, хроническими заболеваниями почек, сахарным диабетом, болезнями обмена веществ, аутоиммунными заболеваниями, аллергическими заболеваниями (кроме аллергии на куриные белки и компоненты вакцины); хронической анемией, врожденным или приобретенным иммунодефицитом, ВИЧ - инфекцией.

2. Лицам, по роду профессии имеющим высокий риск заболевания гриппом или заражения им других лиц:

- медработникам;
- работникам образовательных учреждений;
- работникам сферы социального обслуживания, транспорта, торговли, полиции и военнослужащим.

К противопоказаниям для применения вакцин семейства Гриппол относят:

1. Аллергические реакции на куриные белки и компоненты вакцины.

2. Острые лихорадочные состояния или обострение хронического заболевания (вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии). При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях вакцинацию проводят после нормализации температуры.

3. Поствакцинальные осложнения на предшествующую вакцинацию: повышение температуры выше 39,5°C, отек и гиперемия в месте введения свыше 8 см в диаметре.

4. Возраст до 6 мес. (при применении вакцины без консерванта).

5. Возраст до 18 лет (при применении вакцины с консервантом).

Способ применения и дозировки

Вакцинация проводится ежегодно в осенне-зимний период. Возможна вакцинация в начале эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Вакцина представляет собой раствор для внутримышечного и подкожного введения по 0,5 мл (1 доза) в ампулах или шприцах однократного применения с иглой и защитным колпачком. Срок годности препарата - 1 год. Запрещено использовать вакцину по истечении срока годности, указанного на упаковке. В соответствии с СП 3.3.2.1248-03 хранить вакцину необходимо при температуре от 2 до 8°C в недоступном для детей месте, транспортировать при температуре от 2 до 8°C. Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение 6 часов. Замораживание не допускается. Не пригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью или маркировкой, при изменении физических свойств (цвета, прозрачности), при истекшем сроке годности, нарушении требований к условиям хранения.

В день прививки вакцинируемые должны быть осмотрены врачом (фельдшером) с обязательной термометрией. При температуре выше 37°C вакцинацию не проводят.

В кабинетах, где проводится вакцинация, необходимо иметь лекарственные средства для неотложной и противошоковой терапии. Вакцинированный должен находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин после иммунизации.

Вскрытие ампул и процедуру вакцинации осуществляют при строгом соблюдении правил асептики и антисептики: перед вскрытием ампульный нож, шейку ампулы протирают ватой, смоченной 70% этиловым спиртом, вскрывают ампулу, набирают вакцину в шприц одноразового применения и удаляют из шприца избыток воздуха. Спиртом протирают кожу в месте инъекции. Препарат во вскрытой ампуле хранению не подлежит.

Вакцину вводят внутримышечно (в дельтовидную мышцу) или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча.

Вакцина является высокоочищенным препаратом и хорошо переносится вакцинированными. В ответ на введение вакцины возможно развитие местных и системных реакций, которые носят транзиторный характер и исчезают через 1-2 дня без назначения специфической терапии.

Местные реакции: болезненность при пальпации, отек и гиперемия в месте введения.

Системные реакции: субфебрильная температура, недомогание, слабость, головная боль, першение в горле, ринит, миалгия, артралгия.

При высокой индивидуальной чувствительности могут наблюдаться аллергические реакции: анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивница, сыпь (эритематозная, папулезная) и т.д.

Особенности применения:

При беременности и в период грудного вскармливания

Решение о вакцинации беременных и кормящих грудью должно приниматься врачом индивидуально с учетом риска заражения гриппом и возможных осложнений гриппозной инфекции. Наиболее безопасна вакцинация во втором и третьем триместре

При иммунодефиците

Больным с вторичным иммунодефицитом, в том числе получающим иммуносупрессивную терапию, рекомендуется вводить вакцину двукратно по 0,5 мл с интервалом 4 недели.

Вакцину Гриппол плюс можно применять одновременно с инактивированными и живыми вакцинами Национального календаря профилактических прививок (за исключением БЦЖ и БЦЖ-М) и инактивированными вакцинами календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (за исключением антирабической). При этом должны учитываться противопоказания к каждой из применяемых вакцин. Препараты должны вводиться в разные участки тела разными шприцами.

10.2.4 Иммунизация живой гриппозной вакциной Ультравак

Вакцина гриппозная аллантоисная живая **Ультравак®**, для профилактики гриппа содержит реассортантные вирусы гриппа подтипов А(Н1N1), А(Н3N2) и типа В, полученные из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов и представляет собой лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения по 1 дозе (0,5 мл) в ампулах.

Одна прививочная доза (0,5 мл) содержит: активные вещества: реассортантный вирус гриппа подтипов А(Н1N1) и А(Н3N2) - не менее $10^{6,9}$ ЭИД50; реассортантный вирус гриппа типа В - не менее $10^{6,4}$ ЭИД50; вспомогательные вещества: стабилизатор М-2: сахараза - 15 мг, лактозы моногидрат - 6 мг, глицин - 3 мг, натрия глутамата моногидрат - 3 мг, триметамол - 0,3 мг, натрия хлорид - 0,3 мг, желатин - 3 мг.

В соответствии с СП 3.3.2.1248-03 данную вакцину необходимо хранить при температуре от 2 до 8°C, не допускать ее замораживания, транспортировать - при температуре от 2 до 8°C (допускается транспортировка при температуре от 9 до 25°C не более 10 суток). Срок годности составляет 1 год. По истечении срока годности препарат применению не подлежит.

Защитный эффект вакцины, как правило, наступает через 3 недели после вакцинации и сохраняется 10-12 мес. Вакцину можно применять детям с 3-х летнего возраста и взрослым без ограничения возраста.

Вакцинация в первую очередь рекомендована:

- лицам с высоким риском возникновения осложнений;
- лицам по роду профессии имеющим высокий риск заболевания гриппом или заражения других лиц (лиц старше 60 лет, страдающих хроническими соматическими заболеваниями, часто болеющих ОРЗ); дошкольники, школьники, медицинские работники, работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений.

К противопоказаниям для применения вакцины Ультравак относят:

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, являющиеся временными противопоказаниями для проведения прививок. Прививку проводят через 2-4 недели после выздоровления. При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и др. прививку проводят после нормализации температуры.

1. Хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации.
2. Аллергические реакции на куриный белок и другие компоненты вакцины.
3. Побочная(-ые) реакция(-и) или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение вакцин для профилактики гриппа.
4. Иммунодефицитные состояния, иммуносупрессия, злокачественные новообразования.
5. Ринит.
6. Беременность.
7. Период грудного вскармливания.

Способ применения и дозировка

Вакцинацию проводят однократно в осенне-зимний период ежегодно.

Вакцину вводят интраназально в носовые ходы из расчета 0,25 мл в каждый носовой ход с помощью распылителя - дозатора одноразового использования (РД). Распылитель-дозатор одноразового использования состоит из стерильного шприца со шкалой делений на 40 и 100 единиц*, стерильной иглы и одной съемной насадки - распылителя для создания мелкодисперсной взвеси.

Непосредственно перед введением вакцины содержимое ампулы растворяют при комнатной температуре в 0,5 мл растворителя, идущего в комплекте с препаратом. Вакцина должна растворяться в течение 3-х мин. Растворенный препарат представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую бесцветную жидкость. Растворенная вакцина должна быть

использована в течение 30 мин. непригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью, маркировкой, а также при изменении его физических свойств (цвета, прозрачности), при неправильном хранении.

Все лица, подлежащие вакцинации, должны быть обследованы врачом (фельдшером) с учетом анамнестических данных. В день прививки вакцинируемые должны быть осмотрены врачом (фельдшером) с обязательной термометрией. При температуре выше 37°C прививки не проводят. За правильность назначения прививки отвечает врач (фельдшер). Проведенную прививку регистрируют в установленных учетных формах с указанием даты, предприятия-производителя препарата, номера серии, реакции на прививку.

Порядок действий при вакцинации:

1. Надеть иглу на шприц, наполнить его растворителем комнатной температуры в объеме 0,5 мл.
2. Внести во вскрытую ампулу с вакциной растворитель из шприца.
3. После растворения заполнить шприц препаратом в объеме 0,25 мл (отметка 10 по шкале 40 единиц или отметка 25 по шкале 100 единиц).
4. Снять иглу и надеть плотно насадку-распылитель.
5. Поднести вплотную к носовому ходу насадку-распылитель и резким нажатием на поршень шприца впрыснуть вакцину в носовой ход.
6. Снять насадку-распылитель, надеть иглу и заполнить шприц оставшимся в ампуле препаратом (0,25 мл).
7. Снять иглу, снова плотно надеть насадку-распылитель и ввести препарат в другой носовой ход в соответствии с пунктом 5.

Насадку-распылитель вводят на глубину 0,5 см в носовые ходы, предварительно очищенные от слизи. Прививаемый находится в сидячем положении со слегка запрокинутой головой. После введения вакцины прививаемый должен оставаться в сидячем положении со слегка запрокинутой головой в течение 1 мин.

Последующие прививки могут быть проведены любой гриппозной

вакциной в осенне-зимний период следующего года в соответствии с Инструкцией по применению препарата.

После вакцинации у некоторых привитых могут появиться:

- повышение температуры до 37,5°C;
- легкое недомогание;
- головная боль;
- незначительные катаральные явления.

Допускается наличие реакций с повышением температуры выше 37,5°C не более чем у 2% привитых. Продолжительность температурной реакции и катаральных явлений не должна превышать 3 суток.

11. Литература

1. Arias C.F., Escalera-Zamudio M., Soto-del Rio M. et al. Molecular anatomy of 2009 influenza virus A(H1N1) // Arch. Med. Res. 2009; 40: 643-654.
2. Conenello G.M., Zamarin D., Perrone L.A., Tumpey T., Palese P. A Single Mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 Influenza A Viruses Contributes to Increased Virulence. PloS Pathogens. October 2007. Volume 3. Issue 10. e141.
3. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. Nat. Rev. Drug. Disc. 2006, Vol. 5, 1015-1021.
4. Denholm J.T., Gordon C.L., Johnson P.D. et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. MJA. 2010; 192 (2): 84-86.
5. Gannage M., Dormann D., Albrecht R. et al. Matrix protein 2 of influenza A virus blocks autophagosome fusion with lysosomes // Cell. Host. Microbe. 2009; 6: 367-380.
6. Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans // Science. 2009; 325 (5937): 197-201.
7. Fernandez-Sesma A., Marukian S., Ebersole B.J. et al/ Influenza Virus Evades Innate and Adaptive Immunity via the NS1 Protein // J. Virol. 2006; 80: 6295-6304.
8. Ferraris O., Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. J. Clin. Virol. 2008; 41: 13-19.
9. Firmin R.K., Killer H.M. Рекомендации по проведению экстракорпоральной мем-бранной оксигенации (ЭКМО) у больных в критических состояниях. Perfusion; 1999 Jul. Vol 14 Issue 4 P 291-7.
10. Karlas A., Machuy N., Shin Y. et al. Genome-wide RNAi screen identifies human host actors crucial for influenza virus replication // Nature. 2010; 463: 818-822.

11. Min J. - Y., Krug R.M. The primary function of RNA binding by the influenza A virus NS1 protein in infected cells: Inhibiting the 2',5'-oligo(A)synthetase/RNase L pathway.
12. Sun X., Tse L.V., Ferguson A.D., Whittaker G.R. Modification to the Hemagglutinin Cleavage Site Control the Virulence of a Neurotropic H1N1 Influenza Virus // *J. Virol.* 2010; 84 (17): 8683-8690.
13. Tran G.M.K., Gerbaud L., Caprani A.C. Scorpion model of Influenza A(H1N1) // ISHEID Conf 2010, Toulon France P168, Internet.
14. Twu R.Y., Noah D.L., Rao P. et al. The CPSF30 Binding Site on the NS1A Protein of Influenza A Virus Is a Potential Antiviral Target // *J. Virol.* 2006; 80: 3957-3965.
15. Van Kerkhove M.D., Vandemaele K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011 July; 8(7): e100105.
16. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses // *Microbiol. Rev.* 1992; 56: 152-179.
17. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO, 2010.
18. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей. Изд. «Геотар - Медиа». 2008. С. 198.
19. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарственных). Изд. «Геотар-Медиа». М. 2005.
20. Киселев О.И. «Химиотерапия и химиопрепараты против гриппа». Изд. «Рос-ток®». СПб. С. 286.
21. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. Грипп. Эпидемиология, диагно-стика, лечение, профилактика. Изд. МИА (Медицинское информационное агентство). М. 2012. С. 491.
22. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009 года и депонирование в Государственную коллекцию вирусов первого штамма A/Moscow/01/2009(H1N1)sw1, подобного свиному вирусу A(H1N1) от первого

выявленного 21.05.2009 года больного в г. Москве // Вопросы вирусологии. - 2009. - №5. - С. 10-14.

23. Покровский В.И., Киселев О.И. Пандемический грипп H1N1. Изд. «Росток». СПб. 2010.

24. Рахманов А.Г., Полушин Ю.С., Яковлев А.А., Алексеев А.М., Антонов М.М., Вашукова С.С., Комарова Д.В., Кузьмин А.В., Мусатов В.Б., Федуняк И.П., Храпов К.Н. Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы СПб ГУЗ Клинической инфекционной больницы им. С.П. Бот-кина). 2009.

25. Смородинцева Е.А., Маринич И.Г., Столяров К.А. Влияние современных эпидемий гриппа на смертность взрослого населения от соматических болезней // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2008. - №2 (22). - С. 367-368.

26. Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Петров А.Ю., Киселев О.И. Натриевая соль 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрата // Патент РФ № 2005120250/04, 29.06.2005

27. Чупахин О.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Чарушин В.Н., Петров А.Ю., Киселев О.И., Артемьев Г.А. Способ получения натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4-триазин-7-она, дигидрата // Патент РФ 2007103791/04, 31.01.2007.

28. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. 2006.

29. L. G. Mosby, S. A. Rasmussen, and D. J. Jamieson, "2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature," American Journal of Obstetrics and Gynecology, vol. 205, no. 1, pp. 10–18, 2011.

30. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System, "Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study," British Medical Journal, vol.340, article c1279, 2010.

31. A. Campbell, R. Rodin, R. Kropp et al., “Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza,” *Canadian Medical Association Journal*, vol. 182, no. 4, pp. 349–355, 2010.
32. A. A. Creanga, T. F. Johnson, S. B. Graitcer et al., “Severity of 2009 pandemic influenza a (H1N1) virus infection in pregnant women,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 115, no. 4, pp. 717–726, 2010.
33. C. Fuhrman, I. Bonmarin, A. C. Paty et al., “Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July-15 November 2009,” *Euro Surveillance*, vol. 15, no. 2, Article ID pii: 19463, 2010.
34. P. Gerardin, R. El Amrani, B. Cyrille et al., “Low clinical burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection during pregnancy on the island of La Reunion,” *PloS ONE*, vol. 5, no. 5, Article ID e10896, 2010.
35. T. Hanslik, P. Y. Boelle, and A. Flahault, “Preliminary estimation of risk factors for admission to intensive care units and for death in patients infected with A(H1N1)2009 influenza virus, France, 2009–2010,” *PLoS Currents*, vol. 2, Article ID RRN1150, 2010.
36. Noboru Uchide,¹ Kunio Ohyama,¹ Toshio Bessho,² Makoto Takeichi,² and Hiroo Toyoda¹. Possible Roles of Proinflammatory and Chemoattractive Cytokines Produced by Human Fetal Membrane Cells in the Pathology of Adverse Pregnancy Outcomes Associated with Influenza Virus Infection.
37. P. Shears, C. Sluman, D. Harvey. Sever bacterial sepsis associated with influenza: antimicrobial management in adults – clinical guideline, v2. 2012.
38. Kelvin K.W. To, Alan K.L. Tsang, Jasper F.W. Chan, Vincent C.C. Cheng, Honglin Chen, Kwok-Yung Yuen. Emergence in China of human disease due to avian influenza A(H10N8) e Cause for concern? *Journal of Infection*. 2014; 1/11: 3.

Приложение 1

Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе легкой степени тяжести

Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе легкой степени тяжести

Категория возрастная: взрослые

Пол: любой

Фаза: острая

Стадия: легкая степень тяжести

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно

Форма оказания медицинской помощи: неотложная

Средние сроки лечения (количество дней): 7

Код по МКБ X*

Нозологические единицы

J10	Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа
J11.1	Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован
J11.8	Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован

1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

<i>Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления¹	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	0,3	1
V01.026.001	Прием (осмотр, консультация) врача-общей практики (семейного врача) первичный	0,1	1
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,01	1
V01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,01	1
V01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	0,01	1
V01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,01	1

<i>Лабораторные методы исследования</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,3	1
A12.06.007	Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	0,5	1
A26.06.050	Определение антигенов вируса гриппа (Influenza virus) типа А, В, С в крови	1	1

¹ вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 – указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания.

<i>Инструментальные методы исследования</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,05	1
A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	0,025	1
A06.09.006.001	Флюорография легких цифровая	0,05	1
A12.09.005	Пульсоксиметрия	0,1	1

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

<i>Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.002	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста повторный	0,1	1
V01.026.002	Прием (осмотр, консультация) врача-общей практики (семейного врача) повторный	0,1	1
V01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,02	1
V01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,02	1

<i>Лабораторные методы исследования</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	0,3	1

B03.016.006	Анализ мочи общий	0,3	1
A12.06.007	Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	0,5	1

Инструментальные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,05	1
A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	0,05	1
A12.09.005	Пульсоксиметрия	0,3	2

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД*** *
A11GA	Аскорбиновая кислота (витамин С)		1			
		Аскорбиновая кислота		мг	325	2275
B02AB	Ингибиторы протеиназ плазмы		0,5			
		Апротинин (Аэрус)		КИЕ	1400	7000

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД*** *
B05BC	Растворы с осмодиуретическим действием		0,01			
		Маннитол		г	62	124
C05CA	Биофлавоноиды		1			
		*Рутин (Рутозид)		мг	110	770
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы		0,5			
		Занамивир		мг	20	100
		Осельтамивир		мг	150	750
J05AX	Прочие противовирусные препараты		0,4			
		Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты		мг	90	450
		Кагоцел		мг	54	216
		Умифеновир		мг	800	5600
		Тилорон		мг	125	750
		*Триазавирин		мг	500	2500

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД*** *
J06BA	Иммуноглобулины нормальные человеческие		0,05			
		Иммуноглобулин человека нормальный		мг	1500	15000
L03AB	Интерфероны		0,7			
		Интерферон альфа		МЕ	16500	99000
		Интерферон гамма		МЕ	20000	120000
L03AX	Другие иммуностимуляторы		0,5			
		Меглюмина акридонатацетат		мг	525	2625
		Меглюмина акридонатацетат		мл	2	10
M01AE	Производные пропионовой кислоты		0,05			
		Ибупрофен		мг	1100	4400
M01AH	Коксибы		0,2			
		Целекоксиб		мг	300	1200
N02BA	Салициловая кислота и ее производные		0,5			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД*** *
		Ацетилсалициловая кислота		мг	300	1800
N02BB	Пиразолонь		0,2			
		*Метамизол натрия (50% раствор)		мл	2,5	5
		*Метамизол натрия		мг	1250	2500
N04BB	Производные адамантана		0,05			
		Амантадин		мг	200	2000
N02BE	Анилиды		0,5			
		Парацетамол		мг	3000	18000
R01AA	Адреномиметики		0,7			
		Ксилометазолин		мг	6	24
R03DX	Прочие средства системного действия для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей		0,3			
		Фенспирид		мл	202,5	1417,5
N07XX	Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы		0,1			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД*** *
		Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота		мл	15	30
R03DA	Ксантины		0,5			
		Аминофиллин		мг	240	1200
R05CB	Муколитические препараты		0,5			
		Ацетилцистеин		мг	500	3500
R07AB	Стимуляторы дыхательного центра		0,3			
		*Никетамид		мл	3,5	7
		*Сульфокамфокаин		мл	5	10

* - Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра

** - международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата

*** - средняя суточная доза

**** - средняя курсовая доза

Примечания:

1. Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата.

2. Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и

специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446)).

Приложение 2

Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести

Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести

Категория возрастная: взрослые

Пол: любой

Фаза: острая

Стадия: средняя степень тяжести

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

Форма оказания медицинской помощи: неотложная, экстренная

Средние сроки лечения (количество дней): 15

Код по МКБ X*

Нозологические единицы

J10	Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа
J10.1	Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован
J11	Грипп, вирус не идентифицирован
J11.0	Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован

1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

<i>Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления²	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	1	1
V01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,1	1
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,1	1
V01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,1	1
V01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	0,1	1
V01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,05	1

<i>Лабораторные методы исследования</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	0,05	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,05	1
A12.05.015	Исследование времени кровотечения	0,25	1

² вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 – указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания.

A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	0,25	1
A12.06.007	Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	1	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A12.06.016	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	0,25	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,05	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1	1
A26.09.019	Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на вирус гриппа (Influenzae virus)	0,05	1
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,05	1
A26.06.050	Определение антигенов вируса гриппа (Influenza virus) типа А, В, С в крови	1	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
A12.05.032	Исследование уровня углекислого газа в крови	0,5	1
A12.05.026	Исследование уровня кислорода крови	0,5	1
A12.05.031	Определение степени насыщения кислородом гемоглобина	0,5	1
A09.05.037	Исследование концентрации водородных ионов (рН) крови	0,5	1

Инструментальные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A03.09.001	Бронхоскопия	0,1	1
A11.09.005	Бронхоскопический лаваж	0,05	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	0,3	1
A06.09.006.001	Флюорография легких цифровая	1	1
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	0,5	1
A12.09.005	Пульсоксиметрия	1	1
A12.13.002	Исследование резистентности (ломкости) микрососудов	0,5	1

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.003	Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	14
V01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,1	1
V01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,1	1
V01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,1	1

Лабораторные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A12.06.016	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	0,25	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,05	1
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	0,5	1
B03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
A12.05.031	Определение степени насыщения кислородом гемоглобина	0,5	1
A09.05.037	Исследование концентрации водородных ионов (pH) крови	0,5	1
A26.09.019	Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на вирус гриппа (Influenzae virus)	0,01	1
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,01	1

Инструментальные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A03.09.001	Бронхоскопия	0,01	1
A11.09.005	Бронхоскопический лаваж	0,01	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,01	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,01	1
A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	0,1	1
A06.09.007	Рентгенография легких	0,25	1

A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	0,05	1
A12.09.005	Пульсоксиметрия	1	2
A12.13.002	Исследование резистентности (ломкости) микрососудов	0,01	2

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
A02BA	Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов		0,05			
		Ранитидин		мг	300	1500
A02BC	Ингибиторы протонового насоса		0,01			
		Омепразол		мг	30	450
A03AD	Папаверин и его производные					
		Дротаверин		мг	0,08	0,4
A05BA	Препараты для лечения заболеваний печени		0,3			
		Янтарная кислота + Никотинамид + Инозин + метионин + N-метилглюкамин		мл	400	2000
A11GA	Аскорбиновая кислота (витамин С)		1			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
		Аскорбиновая кислота		мг	325	4875
A12CX	Другие минеральные вещества		0,05			
		Калия и магния аспарагинат		мг	787,5+ 787,5	11812,5 +11812,5
B02AA	Аминокислоты		0,05			
		Аминокапроновая кислота		мг	5000	10000
B02AB	Ингибиторы протеиназ плазмы		0,7			
		Апротинин (Аэрус)		КИЕ	1400	7000
		Апротинин (Контрикал)		АТрЕ	15000	90000
B02BX	Другие системные гемостатики		0,02			
		Этамзилат		мг	930	6975
B05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови		0,1			
		Альбумин человека		мг	200	2000
B05BB	Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс		0,5			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
		Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат]		мл	250	750
		Меглюмина натрия сукцинат раствор сложный [Натрия хлорид + Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия гидроксид + Меглюмина натрия сукцинат]		мл	250	750
B05BC	Растворы с осмодиуретическим действием		0,05			
		Маннитол		г	62	124
B05CB	Солевые растворы		0,7			
		Натрия хлорид		мл	500	5000
B05XA	Растворы электролитов		0,7			
		Магния сульфат		мг	2500	25000
		Калия хлорид		мг	4000	40000
C01BB	Антиаритмические препараты, класс IB		0,01			
		Лидокаин		мг	300	900

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
C01CA	Адренергические и дофаминергические средства		0,02			
		Допамин		мг	700	2100
C01DA	Органические нитраты		0,08			
		Нитроглицерин		мг	20	200
C03CA	Сульфонамиды		0,15			
		Фуросемид		мг	90	900
C04AD	Производные пурина		0,05			
		Пентоксифиллин		мг	100	300
C05CA	Биофлавоноиды		1			
		*Рутин (Рутозид)		мг	110	1650
C08CA	Производные дигидропиридина		0,5			
		Нифедипин		мг	40	200
D08AX	Другие антисептики и дезинфицирующие средства		0,035			
		Водорода пероксид		мл	20	100
		Калия перманганат		мг	10	100
H02AB	Глюкокортикоиды		0,05			
		Дексаметазон		мг	15	75

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
		Преднизолон		мг	120	600
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия		0,05			
		Амоксициллин		мг	3000	30000
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,01			
		Амоксициллин+[Клавулановая кислота]		мг	3000 + 600	30000 + 6000
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,25			
		Цефтриаксон		мг	2000	14000
J01FA	Макролиды		0,05			
		Азитромицин		мг	500	1500
J01MA	Фторхинолоны		0,06			
		Левифлоксацин		мг	500	7000
		Офлоксацин		мг	800	4000
J05AH	Ингибиторы нейраминидазы		1			
		Занамивир		мг	20	100
		Осельтамивир		мг	150	750

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
J05AX	Прочие противовирусные препараты		0,5			
		Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты		мг	90	450
		Кагоцел		мг	54	216
		Умифеновир		мг	800	5600
		Тилорон		мг	125	750
		*Триазавирин		мг	500	2500
J06BA	Иммуноглобулины нормальные человеческие		0,05			
		Иммуноглобулин человека нормальный		мг	1500	15000
L03AB	Интерфероны		0,7			
		Интерферон альфа		МЕ	16500	99000
		Интерферон гамма		МЕ	20000	120000
L03AX	Другие иммуностимуляторы		0,5			
		Меглюмина акридонацетат		мг	525	2625

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
		Меглюмина акридонацетат		мл	2	10
M01AE	Производные пропионовой кислоты		0,3			
		Ибупрофен		мг	1100	4400
		Напроксен		мг	700	2100
M01AH	Коксибы		0,5			
		Целекоксиб		мг	300	1200
N02BB	Пиразолоны		0,5			
		*Метамизол натрия		мл	2,5	10
		*Метамизол натрия		мг	1250	5000
N02BE	Анилиды		0,7			
		Парацетамол		мг	3000	18000
N04BB	Производные адамантана		0,05			
		Амантадин		мг	200	2000
N05AD	Производные бутирофенона		0,02			
		Дроперидол		мг	5	10
N05BA	Производные бензодиазепина		0,05			
		Диазепам		мг	20	100

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты		0,5			
		Глицин		мг	300	4200
N07XX	Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы		0,3			
		Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+ Янтарная кислота		мл	15	60
R03DA	Ксантины		0,5			
		Аминофиллин		мг	240	1200
R05CB	Муколитические препараты		0,7			
		Амброксол		мг	90	900
		Ацетилцистеин		мг	500	7500
R06AA	Эфиры алкиламинов		0,7			
		Дифенгидрамин		мг	90	1125
R06AC	Замещенные этилендиамины		0,01			
		Хлоропирамин		мг	87,5	1093,75

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД** *	СКД** **
R06AX	Прочие антигистаминные препараты системного действия		0,7			
		Дезлоратадин		мг	5	25
R07AB	Стимуляторы дыхательного центра		0,3			
		*Никетамид		мл	3,5	7
		*Сульфокамфокаин		мл	5	15
V03AB	Антидоты		0,25			
		Натрия тиосульфат		мг	3000	9000
V03AN	Медицинские газы		0,5			
		Кислород		мл	10000 0	500000
V07AB	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы		0,7			
		Вода для инъекций		мл	10	100

4. Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество
Основной вариант стандартной диеты	1	15

* - Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра

** - международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата

*** - средняя суточная доза

**** - средняя курсовая доза

Примечания:

1. Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата.

2. Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (часть 5 статьи 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446)).

Приложение 3

Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе тяжелой степени тяжести

Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе тяжелой степени тяжести

Категория возрастная: взрослые

Пол: любой

Фаза: острая

Стадия: тяжелая степень тяжести

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: стационарно

Форма оказания медицинской помощи: неотложная, экстренная

Средние сроки лечения (количество дней): 20

Код по МКБ X*

Нозологические единицы J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа

1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

<i>Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления³	Усредненный показатель кратности применения
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	0,5	1
V01.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	1	1
V01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,25	1
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,25	1
V01.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	0,25	1
V01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	0,1	1
V01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,1	1

<i>Лабораторные методы исследования</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	0,25	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,25	1

³ вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 – указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания

A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме	1	1
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	1	1
A12.06.007	Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	1	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A12.06.016	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	0,25	1
A26.09.029	Микробиологическое исследование мокроты на грибы	1	1
A26.09.010	Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	1	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,25	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови	0,25	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови	0,25	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1	1
A26.06.050	Определение антигенов вируса гриппа (Influenza virus) типа А, В, С в крови	1	1
A26.09.019	Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на вирус гриппа (Influenzae virus)	0,25	1
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,25	1
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1

V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	1
A12.05.032	Исследование уровня углекислого газа в крови	1	1
A12.05.026	Исследование уровня кислорода в крови	1	1
A12.05.031	Определение степени насыщения кислородом гемоглобина	1	1
A09.05.037	Исследование концентрации водородных ионов (рН) крови	1	1
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	1	1
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	1	1
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1	1
A09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови	1	1
A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	1	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	1
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1	1
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1	1

<i>Инструментальные методы исследования</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A03.09.001	Бронхоскопия	0,3	1
A11.09.005	Бронхоскопический лаваж	0,25	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,25	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,25	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1

A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	0,25	1
A06.09.007	Рентгенография легких	1	1
A06.09.008	Томография легких	0,25	1
A11.09.005	Бронхоскопический лаваж	0,25	1
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	0,5	1
A12.09.005	Пульсоксиметрия	1	1
A12.13.002	Исследование резистентности (ломкости) микрососудов	0,1	1

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.014.003	Ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	19
V01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,2	1
V01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,2	1
V01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,2	1
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	0,5	3
V01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	1	1
V01.054.001	Осмотр (консультация) врача-физиотерапевта	0,5	1

Лабораторные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A09.09.010	Цитологическое исследование мокроты	0,5	1
A12.06.007	Серологические исследования на вирусы респираторных инфекций	1	1
A12.06.016	Проведение серологической реакции на различные инфекции, вирусы	0,25	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	1	1
A26.09.010	Бактериологическое исследование мокроты на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,5	1
A26.09.011	Бактериологическое исследование лаважной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,1	1
A26.09.019	Молекулярно-биологическое исследование лаважной жидкости на вирус гриппа (Influenzae virus)	0,1	1
A26.09.029	Микробиологическое исследование мокроты на грибы	0,5	1
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	2
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	2
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	2
A12.05.032	Исследование уровня углекислого газа в крови	1	2
A12.05.026	Исследование уровня кислорода крови	1	2
A12.05.031	Определение степени насыщения кислородом гемоглобина	1	2
A09.05.037	Исследование концентрации водородных ионов (pH) крови	1	2
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	1	2
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	1	2
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	1	2
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1	2
A09.05.034	Исследование уровня хлоридов в крови	1	2

A09.05.049	Исследование уровня факторов свертывания в крови	1	2
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	1	2
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	1	2
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	1	2

Инструментальные методы исследования

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
A03.09.001	Бронхоскопия	0,15	1
A11.09.005	Бронхоскопический лаваж	0,1	1
A03.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,05	1
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,25	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	0,5	1
A06.08.003	Рентгенография придаточных пазух носа	0,05	1
A06.09.007	Рентгенография легких	0,25	1
A06.09.008	Томография легких	0,25	1
A12.09.001	Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков	0,5	2
A12.09.005	Пульсоксиметрия	1	5
A12.13.002	Исследование резистентности (ломкости) микрососудов	0,5	2
<i>Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения</i>			
Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения

A17.30.017	Воздействие электрическим полем ультравысокой частоты (ЭП УВЧ)	0,5	5
A19.09.001	Лечебная физкультура при заболеваниях бронхолегочной системы	1	9
A21.30.005	Массаж грудной клетки	0,5	9
A22.30.003	Воздействие коротким ультрафиолетовым излучением (КУФ)	0,5	5
A11.09.007	Ингаляционное введение лекарственных препаратов и кислорода	1	10

3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
A02BA	Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов		0,05			
		Ранитидин		мг	300	600
A02BC	Ингибиторы протонового насоса		0,05			
		Омепразол		мг	40	800
A03AD	Папаверин и его производные		0,1			
		Дротаверин		мл	8	40
A05BA	Препараты для лечения заболеваний печени		0,7			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
		Янтарная кислота + Никотинамид + Инозин + метионин + N-метилглукосамин		мл	400	2000
A06AB	Контактные слабительные средства		0,25			
		Бисакодил		мг	10	200
		Магния сульфат		г	4	80
A10AB	Инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения		0,1			
		Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]		МЕ	70	1400
A11DA	Витамин B1		0,5			
		Тиамин		г	0,035	0,35
A11GA	Аскорбиновая кислота (витамин C)		1			
		Аскорбиновая кислота		мг	325	6500
A12AA	Препараты кальция		0,5			
		Кальция глюконат		г	3	60

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
A12CX	Другие минеральные вещества		0,5			
		Калия и магния аспарагинат		мг	1050+1050	21000+21000
B01AB	Группа гепарина		0,01			
		Гепарин натрия		МЕ	20000	100000
B02AA	Аминокислоты		0,3			
		Аминокапроновая кислота		г	30	300
B02AB	Ингибиторы протеиназ плазмы		1			
		Апротинин (Аэрус)		КИЕ	1400	7000
		Апротинин (Контрикал)		АТрЕ	15000	90000
B02BD	Факторы свертывания крови		0,05			
		Фактор свертывания крови IX		МЕ	80	800
		Фактор свертывания крови VII		МЕ	100	1000
		Фактор свертывания крови VIII		МЕ	142	1420

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
		Факторы свертывания крови II, VII, IX и X в комбинации [Протромбиновый комплекс]		МЕ	143	1430
V02BX	Другие системные гемостатики		0,5			
		Этамзилат		г	0,75	15
V05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови		0,1			
		Альбумин человека		мл	200	2000
V05BA	Растворы для парентерального питания		0,01			
		Жировые эмульсии для парентерального питания		мл	210	2100
	Углеводы		0,5			
		Глюкоза 40%		мл	250	2500
V05BB	Растворы, влияющие на водно-электролитный баланс		1			

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
		Натрия лактата раствор сложный [Калия хлорид+ Кальция хлорид+Натрия хлорид+Натрия лактат]		мл	2500	25000
		Меглюмина натрия сукцинат раствор сложный [Натрия хлорид + Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия гидроксид + Меглюмина натрия сукцинат]		мл	250	1000
B05BC	Растворы с осмодиуретическим действием		0,05			
		Маннитол		г	62	248
B05CB	Солевые растворы		1			
		Натрия хлорид		мл	500	5000
B05XA	Растворы электролитов		1			
		Калия хлорид		мг	4000	40000
		Магния сульфат		мг	2500	25000
C01AA	Гликозиды наперстянки		0,5			
		Дигоксин		мкг	0,75	15

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
C01AX	Прочие сердечные гликозиды		0,5			
		Коргликон		мл	1	10
C01CA	Адренергические и дофаминергические средства		0,5			
		Допамин		мг	700	2100
C01DA	Органические нитраты		0,1			
		Нитроглицерин		мг	5	100
C03CA	Сульфонамиды		0,5			
		Фуросемид		мг	90	900
C04AD	Производные пурина		0,05			
		Пентоксифиллин		мг	600	12000
C05AD	Местные анестетики		0,01			
		Прокаин		мг	2,5	50
		Лидокаин		мг	300	900
C05CA	Биофлавоноиды		1			
		*Рутин (Рутозид)		мг	110	2200
C07AB	Селективные бета-адреноблокаторы		0,25			
		Метопролол		мг	200	4000

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
C08CA	Производные дигидропиридина		0,5			
		Нифедипин		мг	60	1200
C09AA	Ингибиторы АПФ		0,25			
		Каптоприл		мг	50	1000
D08AG	Препараты йода		0,5			
		Повидон-Йод		мл	5	50
D08AX	Другие антисептики и дезинфицирующие средства		0,05			
		Водорода пероксид		мл	50	500
		Калия перманганат		мг	0,01	0,1
H02AB	Глюкокортикоиды		0,2			
		Дексаметазон		мг	4	40
		Гидрокортизон		мг	240	2400
		Преднизолон		мг	100	1000
J01AA	Тетрациклины		0,05			
		Доксициклин		мг	200	2000
J01CA	Пенициллины широкого спектра действия		0,3			
		Амоксициллин		мг	750	7500
		Ампициллин		мг	1000	10000

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
J01CE	Пенициллины, чувствительные к бета-лактамазам		0,01			
		Бензилпенициллин		ЕД	6000000	60000000
J01CF	Пенициллины, устойчивые к бета-лактамазам		0,05			
		Оксациллин		мг	400	4000
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз		0,05			
		Амоксициллин+ [Клавулановая кислота]		мг	1000+200	10000+2000
J01DD	Цефалоспорины 3-го поколения		0,5			
		Цефоперазон+[Сульбактам]		мг	1000+1000	10000+10000
		Цефтриаксон		г	2	20
J01DE	Цефалоспорины 4-го поколения		0,25			
		Цефепим		г	1	10
J01DH	Карбапенемы		0,5			
		Имипенем+[Циластатин]		мг	250+250	2500+2500

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
J01FA	Макролиды		0,05			
		Азитромицин		мг	500	5000
J01GB	Другие аминогликозиды		0,01			
		Гентамицин		мкг	630	6300
J01MA	Фторхинолоны		0,3			
		Левофлоксацин		мг	500	5000
		Офлоксацин		мг	500	5000
J01XA	Антибиотики гликопептидной структуры		0,01			
		Ванкомицин		мг	525	5250
J01XD	Производные имидазола		0,25			
		Метронидазол		мг	500	2500
J02AA	Антибиотики		0,25			
		Нистатин		ЕД	500000	5000000
J02AC	Производные триазола		0,1			
		Флуконазол		мг	400	4000

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы		0,01			
		Ганцикловир		мг	10	100
J05AH	Ингибиторы нейроаминидазы		1			
		Занамивир		мг	20	200
		Осельтамивир		мг	300	3000
		Перамивир		мг	600	4000
J05AX	Прочие противовирусные препараты		0,2			
		Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты		мг	100	2000
		Кагоцел		мг	54	216
		Умифеновир		мг	800	8000
		Тилорон		мг	125	1500
		*Триазавирин		мг	500	2500

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
J06BA	Иммуноглобулины нормальные человеческие		0,1			
		Иммуноглобулин человека нормальный		мл	50	500
L03AB	Интерфероны		1			
		Интерферон альфа		МЕ	16500	99000
		Интерферон гамма		МЕ	20000	120000
L03AX	Другие иммуностимуляторы		0,3			
		Меглюмина акридонацетат		мг	525	2625
		Меглюмина акридонацетат		мл	2	10
M01AH	Коксибы		0,5			
		Целекоксиб		мг	300	1200
M01AB	Производные уксусной кислоты и родственные соединения		0,01			
		Диклофенак		мг	100	2000
M01AE	Производные пропионовой кислоты		0,05			
		Ибупрофен		мг	1100	4400

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
		Напроксен		мг	700	2100
N01AX	Другие препараты для общей анестезии		0,01			
		Натрия оксibuтират		мг	700	14000
N02BB	Пиразолоны		0,5			
		*Метамизол натрия		мл	2,5	10
		*Метамизол натрия		мг	1250	5000
N04BB	Производные адамантана		0,05			
		Амантадин		мг	400	4000
N02BE	Анилиды		0,5			
		Парацетамол		мг	3000	18000
N05AD	Производные бутирофенона		0,5			
		Дроперидол		мг	10	10
N05BA	Производные бензодиазепина		0,05			
		Диазепам		мг	15	45
N05CD	Производные бензодиазепина		0,1			
		Нитразепам		мг	20	60

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
N06BX	Другие психостимуляторы и ноотропные препараты		0,05			
		Глицин		мг	300	6000
N07XX	Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы		0,7			
		Инозин + Никотинамид + Рибофлавин + Янтарная кислота		мл	15	60
R03DA	Ксантины		0,25			
		Аминофиллин		мг	300	1500
R05CB	Муколитические препараты		1			
		Амброксол		мг	90	900
		Ацетилцистеин		мг	500	10000
R06AA	Эфиры алкиламинов		0,7			
		Дифенгидрамин		мг	90	1125
R06AC	Замещенные этилендиамины		0,35			
		Хлоропирамин		мг	87,5	1093,75

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
R06AX	Прочие антигистаминные препараты системного действия		0,7			
		Дезлоратадин		мг	5	25
R07AB	Стимуляторы дыхательного центра		0,7			
		*Никетамид		мл	3,5	7
		*Сульфокамфокаин		мл	5	15
V03AB	Антидоты		0,5			
		Натрия тиосульфат		мг	3000	3000
V03AN	Медицинские газы		1			
		Кислород		мл	200000	1000000
R07AA	Легочные сурфактанты					
		Сурфактант-БЛ		мг	75	750
V07AB	Растворители и разбавители, включая ирригационные растворы		1			
		Вода для инъекций		мл	1000	10000

4. Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество
Вариант диеты с механическим и химическим щажением	1	20

* - Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра

** - международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия - торговое наименование лекарственного препарата

*** - средняя суточная доза

**** - средняя курсовая доза

Примечания:

1. Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтическо-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата.

2. Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (п.5 части 1 статьи 37 Федерального закона от 21.11. 2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 28.11.2011, № 48, ст. 6724; 25.06.2012, № 26, ст. 3442)).

**Грипп у взрослых:
методические рекомендации
по диагностике, лечению,
специфической и неспецифической профилактике**

Под редакцией:
академика, профессора А.Г. Чучалина,
главного внештатного инфекциониста СЗФО
профессора Т.В. Сологуб

Подписано в печать 20.02.2014. Формат 60×90/16
Бумага офсетная. Заказ № 15479.
Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии «Галерея печати»
190020, Санкт-Петербург, наб. Обводного кан., д.199