

Методические рекомендации

Грипп у взрослых:
диагностика, лечение, способы и методы
неспецифической профилактики

под редакцией:

Васина А.В.,
Сологуб Т.В.,

Утверждены на собрании Правления Некоммерческого партнерства
«Национальное научное общество инфекционистов» протокол № 51 от 26
октября 2016г

Одобрено и рекомендовано к практическому использованию на
заседании Президиума Российского научного медицинского общества
терапевтов (РНМОТ) протокол №547 от 10.11.2016года

Санкт-Петербург
2016

Учреждения-разработчики:

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Казанский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского».

Авторский коллектив:

Малеев Виктор Васильевич	Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и клинической работе ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора
Сологуб Тамара Васильевна	Заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор, советник директора ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Арутюнов Григорий Павлович	Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Цыбалова Людмила Марковна	Доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Соминина Анна Адольфовна	Доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биотехнологии ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Цветков Валерий Владимирович	Кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Карпова Людмила Серафимовна	Доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии гриппа и ОРЗ ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Токин Иван Иванович	Кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, доцент кафедры инфекционных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Тихонова Елена Петровна	Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого
Фазылов Вильдан Хайрулаевич	Заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУВО "Казанского государственного медицинского университета"
Мартынов Владимир Александрович	Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова
Мидикари Александр Сергеевич	Ассистент кафедры инфекционных болезней медицинской академии им. С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского»

Содержание

1 Введение	4
2 Методология	5
2.1 Методы, использованные для сбора / селекции доказательств	5
2.2 Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств	5
2.3 Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств	5
2.4 Методы, использованные для анализа доказательств	5
2.5 Описание методов, использованных для анализа доказательств	5
2.6 Методы, использованные для формулирования рекомендаций	6
2.7 Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)	6
2.8 Метод валидации рекомендаций	6
2.9 Описание метода валидации рекомендаций	7
2.10 Рабочая группа	7
3 Область применения	8
4 Определение и классификация	9
5 Эпидемиология	12
5.1 Этиология	12
5.2 Источник инфекции	15
5.3 Механизмы и пути передачи	16
5.4 Заболеваемость и смертность	16
6 Клинические симптомы и синдромы	21
7 Диагностика	26
7.1 Методы диагностики гриппа	26
8 Лечение	37
8.1 Основные принципы комплексной терапии гриппа	37
8.2 Выбор тактики ведения пациента	39
8.3 Противовирусная терапия	41
8.4 Иммуномодулирующая терапия	46
8.5 Патогенетическая и симптоматическая терапия	48
8.6 Респираторная поддержка	52
8.7 Экстракорпоральная трансмембранная оксигенация крови (ЭКМО, ТМОК)	57
9 Профилактика гриппа	61
9.1 Неспецифическая профилактика	61
10. Литература	67

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 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. 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

2.1 Методы, использованные для сбора / селекции доказательств

- Поиск в электронных базах данных.

2.2 Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PubMed и Clinicalkey ELSEVIER. Глубина поиска составила 10 лет.

2.3 Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов;
- Оценка уровня доказательств в соответствии с рейтинговой схемой (таблица 1).

2.4 Методы, использованные для анализа доказательств

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

2.5 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.

Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций.

На процессе оценки, несомненно, может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере, двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности

достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

2.6 Методы, использованные для формулирования рекомендаций

- Консенсус экспертов;
- Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (таблица 2).

2.7 Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)

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

2.8 Метод валидации рекомендаций

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

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

2.9 Описание метода валидации рекомендаций

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

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 ⁺ .

2.10 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.

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. 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 от 1992 года) нозологические формы гриппа входят в группу «Болезней органов дыхания» подгруппу J10–J11 «Грипп и пневмония» (таблица 3).

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 [1], принято различать осложненные и неосложненные формы гриппа, а так же формы гриппа в зависимости от тяжести течения заболевания: легкую, среднетяжелую и тяжелую.

Неосложненный грипп — заболевание сопровождается лихорадкой, катаральными проявлениями (кашель, заложенность носа, насморк), симптомами общей интоксикации

(головная боль, слабость, миалгии, артралгии), иногда желудочно-кишечными расстройствами [1, 204-206].

Осложненный грипп — заболевание сопровождается развитием вирус-ассоциированных и/или бактериальных осложнений с поражением нижних отделов дыхательных путей (одышка, гипоксемия с акроцианозом, потливость, тахикардия, нарушение ритма дыхания) вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), центральной нервной системы (менинго-энцефалиты, энцефалиты, невриты) и/или обострением сопутствующих хронических заболеваний и/или других состояний, требующих проведения стационарного лечения [1, 204-206].

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

Гриппоподобное заболевание (ГПЗ) [203]

Внезапное появление симптомов заболевания

А ТАКЖЕ

наличие, по крайней мере, одного из перечисленных четырех **системных проявлений**: лихорадка или озноб, недомогание, головная боль, миалгия

А ТАКЖЕ

наличие, по крайней мере, одного из перечисленных трех **респираторных симптомов**: кашель, боль в горле, одышка.

Острая респираторная инфекция (ОРИ) [203]

Внезапное начало симптомов

А ТАКЖЕ

наличие, по крайней мере, одного из следующих четырех респираторных симптомов: кашель, боль в горле, одышка, насморк

А ТАКЖЕ

заключение врача о том, что болезнь носит инфекционный характер.

Определение случая ТОРИ (тяжелой острой респираторной инфекции) [203]

Диагноз ТОРИ ставится в случае заболевания, возникшего в течение последних 7 дней, потребовавшего срочной госпитализации (*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 документального подтверждения и может основываться на жалобах пациента 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 хронических заболеваний, например, хронической болезни легких или сердца и не обладают признаками пневмонии, указывающими на необходимость госпитализации.

Состояния, которые сопровождаются развитием тяжелой иммуносупрессии [204-206]:

- Тяжелый первичный иммунодефицит;
- Иммуносупрессия вследствие проведения химиотерапии или лучевой терапии, в том числе вследствие проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов после трансплантации органов, реципиентов костного, а также у больных с реакцией трансплантат-против-хозяина;
- Иммуносупрессия у пациентов, получающих в настоящее время или получавших в течение последних 3 месяцев высокую дозу системных кортикостероидов (эквивалентно ≥ 40 мг преднизолона в сутки в течение > 1 недели);
- ВИЧ-инфицированные пациенты с тяжелым иммунодефицитом ($CD4 < 200$ / мкл или $< 15\%$ от числа лимфоцитов).

5 Эпидемиология

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 250–500 тыс. 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.

В таблице 4 представлена сравнительная характеристика пандемий гриппа за последние сто лет.

Таблица 4 — 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%

* Лабораторно подтвержденных случаев

5.1 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 типы вируса гриппа В и С, значительно уступающие по своему

эпидемиологическому значению вирусу гриппа А. Данные последней классификации приведены в таблице 5.

Таблица 5 — 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>

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 (НА) и нейраминидазой (НА). Вирионная (–) 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 сегментов, кодирующих 10–13 белков: гемагглютинин (НА), нейраминидаза (НА), белок NP, белки M1, M2, неструктурные белки NS1 и NS2 (NEP: nuclear export protein), PA, PB1 (polymerase basic 1), PB1–F2 и PB2 (таблица 6).

Антигенные свойства внутренних белков вириона (M1 и NP) определяют принадлежность вируса гриппа к роду А, В или С [2]. 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 проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (НА). В соответствии с антигенной специфичностью поверхностных гликопротеидов НА и НА в настоящее время известно 18 подтипов НА и 11 подтипов НА. В последние годы в мире циркулирует два подтипа вирусов гриппа типа А: А(Н3N2) и А(Н1N1)pdm2009.

Вирусы гриппа типа В не делятся на подтипы, однако выделяют две различные генетические линии (*Yamagata* и *Victoria*). С 80–х годов XX века по настоящее время циркулируют вирусы гриппа В обеих генетических линий [3, 4].

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 (НА), нейраминидазы (NA) выполняет лишь один универсальный поверхностный гликопротеид HEF (haemagglutinin-esterase fusion).

Таблица 6 — Функции белков вируса гриппа и факторы патогенности

Белок	Функции и факторы патогенности
НА	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 НА. 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	Один из группоспецифических антигенов вируса гриппа, который отличается для вирусов гриппа типов А, В и С. Он, возможно, составляет основу спирального внутреннего комплекса, который связан с сегментами РНК и тремя различными полимеразам. Является частью транскрипционного комплекса; обеспечивает ядерный/цитоплазматический транспорт вРНК. 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, способен подавлять интерфероновый ответ в вирусинфицированных клетках.
NS2 (NEP)	Nuclear Export Protein (NEP). Опосредует экспорт из ядра клетки вирусных рибонуклеопротеидов (vRNPs).
PB1-F2	Субъединица вирусной РНК-полимеразы, усиливает проапоптотическую активность, фактор апоптоза макрофагов.

Высокая восприимчивость населения к гриппу определяется способностью вируса к антигенной изменчивости. Известно два основных механизма изменчивости вирусов гриппа: антигенный дрейф и антигенный шифт.

Антигенный дрейф — точечные мутации в гене, связанные с эволюцией и иммуноселективным прессингом, новому антигенному варианту вируса ускользнуть от популяционного иммунитета, вызывая ежегодные подъемы заболеваемости;

Антигенный шифт — полная смена гемагглютинаина (НА) и / или нейраминидазы (НА) в результате реассортации генов (обмен фрагментами генома между разными вирусами при коинфекции чувствительного хозяина).

Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа приводит к быстрому распространению инфекции во всем мире (пандемия) с увеличением числа тяжелых форм заболевания и количества летальных исходов. Так пандемия гриппа А(Н1N1) 2009 года была вызвана вирусом смешанного (тройного) происхождения, содержащим в геноме гены вирусов свиней, птиц и человека [5]. Филогенетический анализ позволил установить происхождение тройного реассортанта вируса А(Н1N1)рdm09 из вирусов Н1N1, Н1N2, Н3N2 птиц, свиней и человека .

5.2 Источник инфекции

Источником инфекции является больной человек в остром периоде заболевания (первые 5–7 дней болезни), в том числе с легкой или бессимптомной формой, реже — реконвалесцент, выделяющий вирус в течение двух недель от начала заболевания [6]. Дети могут оставаться источником инфекции до 3 недель после появления первых симптомов заболевания [7]. Раннее (в первые 48 часов после появления первых признаков болезни) назначение противовирусных препаратов способствует существенному снижению длительности периода, в который пациент является источником инфекции [8].

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 Н5N1, Н7N7 и Н7N9, а мировое сообщество находится в ожидании возможного появления нового вируса гриппа, чрезвычайно опасного для человека, против которого вакцинных препаратов пока не создано.

5.3 Механизмы и пути передачи

Главным механизмом передачи вируса гриппа является воздушно-капельный. Реализуется воздушно-капельным, воздушно-пылевым, реже контактным, путями передачи. Считается, что передача вируса возможна лишь при тесном контакте с больным (на расстоянии примерно 3 метров). Между тем имеются убедительные сведения, подтверждающие возможность инфицирования путем не прямых контактов, через контаминированные поверхности и руки [9-14]. Описаны случаи передачи инфекции при проведении неинвазивной вентиляции легких [15].

Вирус гриппа сохраняется в воздухе помещений в течение 2–9 часов, на бумаге, картоне, тканях — 8–12 часов, на коже рук — 5 минут, на металлических предметах и пластмассе — 24–48 часов, на поверхности стекла — до 10 дней [16]. С падением относительной влажности воздуха срок выживания вируса увеличивается, а при повышении температуры воздуха до 32°C — сокращается до 1 часа.

5.4 Заболеваемость и смертность

По данным НИИ гриппа Минздрава России, с 1969 по 2014 год произошли значительные изменения в динамике заболеваемости гриппом и ОРВИ во всех городах России: снизилась заболеваемость в мегаполисах, особенно в Москве, и сократилась разница в заболеваемости гриппом и ОРВИ в мегаполисах и городах с меньшей численностью населения [17].

Если с 1986 по 1990 год в городах Российской Федерации регистрировалась высокая среднегодовая заболеваемость гриппом и ОРВИ (26,4–50,1 на 100 человек, то с 1991 по 2008 год уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ был значительно ниже (11,9–27,0 на 100 человек). С 2009 по 2014 год среднегодовая заболеваемость гриппом и ОРВИ в городах составила: 25,0 (г. Москва), 41,6 (г. Челябинск), 30,0 (г. Норильск), 29,9 (Санкт-Петербург) 22,1 (г. Уфа), 19,2 (г. Ростов–на–Дону), 6,7 (г. Краснодар) на 100 чел. Эпидемическая и годовая заболеваемость гриппом среди детей, по сравнению с заболеваемостью среди взрослого населения, была во много раз больше (табл. 7). Наиболее активной частью населения в период эпидемий гриппа были дети 7–14 лет, а в последние годы — и дети в возрасте от 3 до 6 лет.

Таблица 7 — Заболеваемость гриппом и ОРВИ по возрастным группам в среднем в городах за период эпидемий по стране (%)

Период	Возрастные группы				
	0-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-64 года	более 65 лет
2009-2010	77,9	75,8	45,2	7,6	1,7
2010-2011	64,0	63,8	32,9	6,4	1,9
2011-2012	61,1	64,4	28,3	4,3	1,6
2012-2013	74,6	75,0	35,4	6,1	2,5
2013-2014	67,0	66,5	29,3	4,5	1,8
2014-2015	72,0	72,5	36,3	5,7	2,7
2015-2016	50,7	52,0	22,8	4,8	2,0

В эпидемию 2016 года число летальных исходов в 59 наблюдаемых городах было меньше, чем в пандемию 2009 года (309 против 622, соответственно), но больше, чем в предшествующие сезонные эпидемии. Как показал анализ последних 7 эпидемий, летальные исходы наблюдались чаще при гриппе А(Н1N1)pdm09. [18]. Летальность от лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ в эпидемию 2016 года составила в целом по населению 0,006%, в том числе среди детей до 14 лет 0,0003%, среди лиц 15–64 лет 0,01%, а и среди лиц старше 65 лет — 0,035%. По сравнению с пандемией 2009 года, в 2016 году показатель летальности был в 1,7 раза ниже во всех возрастных группах до 65 лет. У лиц старше 65 лет показатель летальности в 2016 году напротив был в 2,3 раза выше, чем в пандемию 2009 года. Таким образом, в последнюю эпидемию 2016 года, по сравнению с пандемией, в возрастной структуре умерших в 4,2 раза снизилась доля лиц в возрасте от 18 до 31 года, но увеличилась доля умерших в возрасте 54–64 лет и лиц старше 65 лет.

В таблице 8 представлены данные о случаях заболеваний, требующих госпитализации, проведения интенсивной терапии, а также закончившихся смертью, среди различных групп больных гриппом А(Н1N1)pdm09 [19]. Абсолютное большинство умерших от гриппа в последние годы имели различные хронические сопутствующие заболевания. [20]. Так, в эпидемию 2016 года, по сравнению с пандемией 2009 года, среди умерших лиц существенно повысился удельный вес:

- Сердечно сосудистой патологии (до 49,2%);
- Болезней обмена веществ (до 41,1%), в том числе ожирения (до 33,9%) и диабета (до 17,8%);

- Болезней печени и почек (до 31,1%).

Реже у пациентов, погибших от гриппа, регистрировались такие заболевания, как хронические болезни легких (11,0%), иммунодефицитные состояния (9,4%) и болезни ЦНС (энцефалопатии, ДЦП, алкогольная энцефалопатия, эпилепсия) (7,8%) случаев.

Таблица 8 — Процент случаев заболевания в пандемию 2009г., требующих госпитализации, проведения интенсивной терапии, а также закончившихся смертью, среди различных групп больных гриппом А(Н1N1)pdm09

Факторы риска	Госпитализация	Проведение интенсивной терапии	Летальность
Хронические заболевания			
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
Беременность			
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
Ожирение			
1 степени	6,0	11,3	12,0
2 степени	7,0	10,0	15,8
3 степени	3,0	5,0	15,2

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 показателю «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 всех 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, сахарного диабета, болезни 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 [21].

Дополнительная смертность от соматических и инфекционных заболеваний среди населения в сезон 2014–2015 гг. была статистически достоверно выше, чем в предшествующие «сезонные» эпидемии (40,8 против 11,7) и сопоставима с показателями в период пандемии (40,8 против 52,3) [22].

В 2014–2015 гг. основными группами риска дополнительной смертности были лица в возрасте старше 70 лет, у которых дополнительная смертность от соматических и инфекционных заболеваний была достоверно выше, чем в пандемию гриппа 2009 года. Дополнительная смертность в сезон 2014–2015 гг., по сравнению с пандемией 2009 года, была достоверно больше среди всего населения от новообразований (15,6 против 7,6), в том числе от новообразований органов дыхания (4,1 против 0,6); болезней системы кровообращения (12,4 против 3,7) и органов пищеварения (4,2 против 1,7), а среди лиц

старше 70 лет — от болезней системы кровообращения (42,7 против 14,3), пневмоний (6,1 против 4,0) и новообразований органов дыхания (1,8 против 0,3) [23].

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

- Дети до 2 лет;
- Пожилые люди старше 65 лет;
- Беременные женщины;
- 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;
- Лица с иммунодефицитным состоянием;
- Лица младше 19 лет, длительно употребляющие аспирин.

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

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

6. Клинические симптомы и синдромы

Грипп — острое инфекционное заболевание. Длительность инкубационного периода при гриппе колеблется от нескольких часов до 7 дней, чаще всего она составляет 1–4 дня [24]. 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. 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).

Клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний, а также от серотипа вируса. В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 3–7 дней, исход благоприятный, хотя кашель и общее недомогание могут сохраняться в течение более 2-х недель [25]. Клиническая картина неосложненного гриппа, вызванного сезонным вирусом или вирусом A(H1N1)pdm2009, характеризуется наличием симптомов общей интоксикации и поражения верхних дыхательных путей (лихорадка, миалгия, головная боль, недомогание, непродуктивный кашель, боль в горле и ринит) [25,26]. Реже заболевание может протекать без лихорадки, в том числе у лиц, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm2009 [27-29]. Бессимптомное течение заболевания также возможно, однако вклад бессимптомной инфекции в распространение вируса гриппа является недостаточно хорошо изученным [27]. В таблице 9 перечислены основные симптомы и синдромы пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, наиболее часто встречающиеся у госпитализированных больных [30].

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 10).

Таблица 9 — Симптомы и синдромы пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09

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%)

Таблица 10 — Осложненные формы гриппа

1. Состояния, патогенетически обусловленные действием вируса гриппа
<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> <p><u>Клинически проявляется</u> снижением АД, тахикардией, гипотермией, гипоксией, нарушениями гемостаза, отеком головного мозга, полиорганной недостаточностью.</p>
<p>Инфекционно-токсическая энцефалопатия (ИТЭ) <u>Состояние обусловлено</u> выраженными расстройствами гемо- и ликвородинамики в головном мозге и повышением внутричерепного давления.</p> <p><u>Клинически проявляется</u> сильной головной болью, рвотой, оглушенностью, возможно психомоторное возбуждение, расстройство сознания. Опасно развитием отека головного мозга, расстройства дыхания, комы.</p>
<p>Отек головного мозга <u>Состояние обусловлено</u> гипоксией мозговой ткани, гиперкапнией, метаболическим ацидозом, гипертермией.</p> <p><u>Клинически проявляется</u> 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.</p>
<p>Острая иммуносупрессия (острая иммуносупрессия беременных) <u>Состояние обусловлено</u> физиологической иммуносупрессией беременных и действием иммуносупрессивного домена в структуре белков вируса гриппа.</p>
<p>Неврологические осложнения (Менингит, энцефалит, арахноидит, энцефаломиелит, энцефаломиелополирадикулоневрит, моно- и полиневриты, синдром Гийена-Барре, радикулиты, невриты)</p>
<p>Синдром Рея</p>
<p>Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (миокардит)</p>
<p>2. Вторичные осложнения гриппа</p>
<p>Вторичная пневмония <u>Состояние обусловлено</u> присоединением бактериальной или грибковой флоры.</p>
<p>Септический шок <u>Состояние обусловлено</u> присоединением бактериальной или грибковой флоры.</p>
<p>Осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы,</p>

тубоотиты, лакунарная и фолликулярная ангина)

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

Наиболее распространенными осложнениями гриппа являются: первичная вирусная пневмония [31], обострение сопутствующих заболеваний легких или сердечно-сосудистых заболеваний, вторичная бактериальная пневмония, синусит или отит среднего уха, а также коинфекции с другими вирусными или бактериальными возбудителями [25, 28, 32]. Тяжелые / осложненные формы заболевания наблюдаются, в том числе, и среди молодых и ранее здоровых лиц [31].

Главной причиной госпитализации больных, инфицированных вирусом А(Н1N1)рdm2009, является развитие диффузного вирусного поражения легких, с последующим развитием острой дыхательной недостаточности [33-38]. Вторичные бактериальные пневмонии, вызванные *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. Pyogenes*, наблюдаются у 20–38% больных гриппом А(Н1N1)рdm2009, которые умерли или требовали проведения интенсивной терапии [28, 35, 37-40]. Так, в США у 40% госпитализированных больных гриппом регистрировалась пневмония [41]. У 20% больных с гриппом Н1N1, помещенных в отделение интенсивной терапии в Новой Зеландии и Австралии, также диагностировалась вторичная бактериальная пневмония [38]. У большинства пациентов с гриппом, требующих стационарного лечения, отмечается наличие таких сопутствующих заболеваний, как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или хроническая патология сердечно-сосудистой системы [37, 41, 42]. Также часто требуют стационарного лечения беременные, в том числе и родильницы в раннем послеродовом периоде (в течение 2 недель после родов) [41-45]. На основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий специалисты ВОЗ включили беременных в группы риска развития тяжелого/осложненного течения гриппа. По данным метаанализов [19; 46], в которых учитывались только лабораторно подтвержденные случаи заболевания гриппом, в период последней пандемии, установлено, что:

1. Беременные женщины, больные гриппом требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные;
2. Наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в третьем триместре беременности;
3. Более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в третьем триместре заболевания) требуют проведения интенсивной терапии;
4. Показатель летальности от гриппа среди пациенток в третьем триместре

беременности максимален и достигает 16,9%, а уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6%;

5. Преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются в 3 раза чаще;

6. Перинатальная смертность в 5 раз выше.

Частота самопроизвольного прерывания беременности достигает 20–25% при осложненном течении гриппа, преждевременные роды возникают у 16,5% рожениц [47]. В ряде исследований установлено, что в некоторых случаях возможна трансплацентарная передача вируса гриппа от матери плоду. Убедительных данных по частоте подобного инфицирования нет, однако, по всей видимости, наиболее часто трансплацентарная передача вируса гриппа происходит от будущей матери, инфицированной субтипом A(H1N1) pdm09. Грозными осложнениями у беременных с гриппом могут стать преэклампсия и эмболия легких [48]. Особый интерес представляют клинические наблюдения врачей–гинекологов Красноярского края. В клинической практике в период пандемии 2009–2010 года при ультразвуковом исследовании у беременных с гриппом достаточно часто диагностировалась ретрохориальная гематома. Данная патология встречалась только на ранних сроках беременности и нередко приводила к замершей беременности. По всей видимости, развитие ретрохориальной гематомы было вызвано повышением ломкости сосудов стенки хориона, при этом внешних проявлений геморрагического синдрома не было ни у одной пациентки.

Данные изучения влияния гриппозной инфекции на плод весьма противоречивы. Существуют статистические исследования, доказывающие связь врожденных дефектов плода с перенесенной гриппозной инфекцией на ранних сроках беременности. [49]. Статистически значимая связь установлена для таких дефектов, как расщелина губы с или без волчьей пасти, а также дефектов развития нервной трубки и врожденных пороков сердца. В ряде исследований установлена возможная связь между перенесенным матерью гриппом и последующим развитием у ребенка лейкемии, шизофрении, болезни Паркинсона и аутизма, различных неврологических заболеваний и метаболических расстройств [49].

7 Диагностика

7.1 Методы диагностики гриппа

Ранняя диагностика гриппа чрезвычайно важна для выбора тактики ведения больного, как на поликлиническом, так и на госпитальном этапе. В таблице 11 перечислены основные методы диагностики гриппа и их описание.

Таблица 11 — 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 заболеванию 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

	<p>хронических заболеваний.</p> <ol style="list-style-type: none"> 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; 4. Биохимические маркеры повреждения ткани печени (аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза); 5. Биохимические маркеры нарушения функции почек (креатинин, мочевины); 6. Определение уровня глюкозы крови. 7. Маркеры системной воспалительной реакции (C-реактивный белок, прокальцитонин).
Молекулярно-биологическое исследование(ПЦР- в реальном времени)	В настоящее время, по рекомендации ВОЗ, молекулярно-биологическая 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, H9, H5 и т.д.), а также провести дифференциальную диагностику с возбудителями других респираторных инфекций.
Вирусологические исследования (ена куриных вибрионах, или в культуре тканей)	Используют для ретроспективной диагностики гриппа, идентификации циркулирующих штаммов, производства вакцин.
Иммуносерологические исследования	Метод ИФА или ELISA для выявления свободных антигенов вируса гриппа
Иммунохроматографические экспресс тесты	Быстрые методы детекции вирусных антигенов (иммунохроматографических, иммуносенсорных, флюорометрических) используются в качестве простых и удобных методов массовой иммунодиагностики, доступных широкой практике.
Серологические методы исследования	РНГА, РСК, РТГА и др. для определения антител к антигенам вирусов гриппа и ОРВИ. Используются для ретроспективной диагностики (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	Метод исследования функции внешнего дыхания, включающий в

(исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	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.

7.1.1 Опорно-диагностические критерии гриппа

Внезапное повышение температуры и кашель являются наиболее важными предикторами неосложненного течения гриппа у взрослых [50-52]. Несмотря на то, что при гриппе преимущественно обращают на себя внимание симптомы поражения верхних дыхательных путей и общей интоксикации у отдельных категорий пациентов могут быть выявлены тяжелые внелегочные проявления: миокардит [53,54], рабдомиолиз [55-57], энцефалит [58-61], гиповолемический шока при гипертермии или гипотермии [62-67], инвазивные бактериальные коинфекции (золотистый стафилококк, пневмококк, стрептококки группы А и др.) [53, 68-70]. Вторичные бактериальные пневмонии вызванные метициллин-устойчивым стафилококком становятся все более распространенными и зачастую являются причиной смерти лиц молодого возраста [62,69,71,72]. Грипп так же часто вызывает обострение хронических заболеваний легких, в первую очередь таких как хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма [54, 73, 74-76]. У пожилых людей грипп может протекать без лихорадки [77-81]. К лицам с высоким риском развития осложнений гриппа, часто требующим проведения стационарного лечения относятся младенцы, пожилые люди, лица с ослабленным иммунитетом, а также лица, имеющие определенную сопутствующую сердечную, легочную или неврологическую патологию [82-95]. Наибольшая смертность наблюдается среди пожилых пациентов [96]. Болеющими внутрибольничной формой гриппа следует считать лиц, у которых было зафиксировано повышение температуры спустя 48 часов

после госпитализации в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом [97-102]. В течение летних месяцев, диагноз гриппа следует рассматривать у больных, прибывших из эндемичных районов [103-108], это связано с тем, что вирусы гриппа циркулируют круглый год в тропиках, а также в противоположном полушарии.

Опорно-диагностические критерии гриппа при первичном обследовании больного:

1. В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом, диагноз грипп должен быть заподозрен у следующих взрослых пациентов, вне зависимости от того были они вакцинированы или нет:

- Иммунокомпетентные и иммунокомпromетированные лица (взрослые и дети), в том числе медицинский персонал, у которых наблюдается лихорадка и внезапное появление симптомов ОРВИ (А–II);
- Лица с высокой температурой и обострением хронических заболеваний легких (А–II);
- Пожилые люди с вновь выявленными респираторными симптомами или с ухудшением легочной патологии, имевшейся ранее, а также лица с внезапным прогрессированием хронической сердечной недостаточности, изменением психического статуса, вне зависимости от наличия у них лихорадки (А–II);
- Тяжелобольные люди с лихорадкой или гипотермией (А–II);
- Лица, поступившие в стационар без лихорадки и острых респираторных симптомов, у которых впоследствии развиваются лихорадка и/или другие симптомы ОРВИ (А–II).

2. Вне зависимости от сезона, грипп можно заподозрить у иммунокомпетентных и иммунокомпromетированных лиц с симптомами ОРВИ, которые имели контакт с больным гриппом или посещали эндемичные регионы (например, медицинский персонал, пациенты, или посетители медучреждений; лица, осуществляющие уход за больными с симптомами ОРВИ; путешественники, прибывшие из эндемичных регионов; участники международных массовых мероприятий, а также пассажиры круизных судов) (А–II).

7.1.2 Лица, подлежащие лабораторной диагностике

У большинства пациентов вирус гриппа может быть обнаружен в течение 5 дней

после начала болезни [84, 98]. У лиц с ослабленным иммунитетом вирус гриппа может выделяться в течение недель и месяцев после инфицирования [109, 110]. Своевременная идентификация гриппозной инфекции у госпитализированных больных может облегчить осуществление мер инфекционного контроля для предотвращения передачи гриппа в медицинских учреждениях [97-102, 111]. Кроме того, ранняя постановка диагноза может способствовать уменьшению нерационального использования антибактериальных средств, повышению эффективности противовирусной терапии, а также сокращению длительности пребывания пациента в стационаре и существенному сокращению расходов здравоохранения [112-116].

В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом лабораторной диагностике подлежат:

- Амбулаторные иммунокомпетентные пациенты любого возраста с высоким риском развития осложнений, с симптомами выраженной интоксикации, в течение 5 дней от начала заболевания (А–II).
- Амбулаторные пациенты любого возраста с ослабленным иммунитетом с симптомами выраженной интоксикации, независимо от времени, которое прошло от начала болезни, так как люди с ослабленным иммунитетом могут являться носителями вируса гриппа в течение недель и месяцев (А–II).
- Госпитализированные лица любого возраста (иммунокомпетентные или с ослабленным иммунитетом) с высокой температурой и респираторными симптомами, в том числе с диагнозом внебольничной пневмонии, вне зависимости от времени, которое прошло от начала заболевания (А–II).
- Пожилые люди с подозрением на сепсис или с лихорадкой неясного генеза, независимо от времени, которое прошло от начала заболевания (А–III).
- Лица любого возраста, у которых развиваются лихорадка и респираторные симптомы после госпитализации, независимо от времени, которое прошло от начала заболевания (А–II).

В любое время года лабораторной диагностике подлежат:

- Медицинские работники, пациенты и посетители медучреждений, где зафиксированы случаи гриппа, который сопровождался симптомами выраженной интоксикации в течение 5 дней от начала болезни.

- Лица, эпидемиологически связанные с очагами гриппозной инфекции (например, бытовые и тесные контакты людей с подозрением на грипп, туристы, вернувшиеся из стран, где циркулируют вирусы гриппа, участники международных массовых мероприятий, и пассажиры круизных судов) (А–II).

7.1.3 Выбор биологического материала для исследований

Для выделения вируса гриппа оптимальным биологическим материалом являются мазки из носоглотки или аспират трахеи, бронхов. Между тем мазки из носа, гной и смывы из носоглотки также могут подойти для успешного выделения вируса гриппа [117-121]. Менее подходящими для выделения широко распространенных вирусов гриппа являются мазки из горла [122], однако такой материал является более подходящим при гриппе, вызванном вирусом птичьего гриппа А(Н5N1) [123].

Правила забора биологический материал для лабораторной диагностики гриппа:

- У иммунокомпетентных лиц, материал со слизистых верхних дыхательных путей должен быть получен как можно раньше от момента начала заболевания, желательно в течение первых 5 дней. Забор образцов спустя 15 дней от момента начала болезни может привести к получению ложно-отрицательных результатов. Предпочтительным вариантом является использование носоглоточных аспириатов и смывов. Образцы, забранные из ротоглотки (например, мазки из горла), а так же образцы мокроты наименее подходят для обнаружения вирусов гриппа и могут давать ложные результаты (А–II).
- У иммунокомпromетированных лиц любого возраста вирус гриппа может персистировать в организме в течение недель и месяцев, а заболевание может не сопровождаться при этом лихорадкой или респираторными симптомами. Сбор образцов из верхних и нижних дыхательных путей (например, бронхоальвеолярный лаваж) в течение 5 дней после начала болезни все еще может быть полезен для диагностики гриппа (А–II).
- Материалы из верхних и нижних дыхательных путей должны быть получены от пациентов, перенесших ИВЛ в течение 5 дней после начала заболевания, хотя

результаты анализов могут быть положительными даже после этого периода. Образцами материала из нижних дыхательных путей у таких пациентов являются эндотрахеальный аспират и образцы бронхоальвеолярной лаважной жидкости (А–II).

- Биологический материал (образцы) должен быть как можно скорее проверен на наличие вирусов гриппа; после сбора их необходимо хранить в холодильнике (но не замораживать) до проведения лабораторных исследований (А–II).
- Сыворотки крови, полученные только в период острой фазы болезни не должны использоваться для диагностических целей. Для определения титров антител необходимо использовать парные сыворотки, полученные как в период острой фазы, так и спустя 10 дней после начала заболевания. К сожалению, результаты таких исследований весьма несвоевременны и могут использоваться только для ретроспективной диагностики (А–II).

7.1.4 Методы лабораторной диагностики гриппа

ПЦР является очень чувствительным, очень точным и быстрым методом для выявления вирусов гриппа А и В в биологических материалах, полученных от больных. К сожалению, данным метод далеко не всегда доступен в должном объеме в реальной клинической практике. Метод мультиплексной ПЦР также может быть использован в некоторых случаях для выявления спектра респираторных вирусов. Более быстрые тесты, позволяющие выявить антигены вирусов гриппа, имеют более низкую чувствительность и специфичность для диагностики гриппа, по сравнению с методом ПЦР в режиме реального времени или вирусологическими методами, однако эти тесты могут давать результаты в течение нескольких минут или нескольких часов [124–130]. Метод иммунофлюоресцентного анализа является достаточно широко распространенным в реальной клинической практике, обладает приемлемой чувствительностью и высокой специфичностью для диагностики гриппа, однако требует строгого соблюдения технологии сбора биологического материала, наличия флуоресцентного микроскопа и хорошо обученного персонала [121]. Широко доступными являются экспресс тесты для быстрой диагностики гриппа, они просты в использовании, могут быть использованы в качестве медицинских тестов у постели больного, и могут дать результат в течение 10–30 мин. Однако для экспресс тестов подходят не все типы биологических материалов. Кроме того, должны строго соблюдаться инструкции изготовителя. Чувствительность экспресс

тестов для диагностики гриппа является низкой по сравнению с ПЦР и вирусологическими методами [121, 127, 128, 131, 132]. Ни экспресс тесты на антиген, ни иммунофлуоресцентный анализ не позволяют определить подтип вируса гриппа. Традиционно, вирусологические методы считаются «золотым стандартом» для диагностики гриппа. Хотя такие методы не обеспечивают быстрых и своевременных результатов, они являются источником важных данных о природе вируса, что позволяет проводить антигенные сравнения с вакцинными штаммами гриппа и определять чувствительность к противовирусным препаратам. Характеристика и подробный анализ вирусов гриппа, изолированных в период эпидемического подъема заболеваемости особенно важны для общественного здравоохранения с целью мониторинга антигенной изменчивости, выбора вакцинных штаммов и определения эффективности проводимой вакцинации населения.

В порядке приоритета рекомендуется использовать следующие лабораторные методы для диагностики гриппа:

- ПЦР в режиме реального времени. В настоящее время данный метод является наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики гриппа, с получением результатов в течение 4–6 ч после представления образца. Метод ПЦР в режиме реального времени обладает наибольшей чувствительностью, и может быть использован в качестве подтверждающего теста. Метод является полезным для быстрого определения подтипа вируса гриппа А. Метод ПЦР в режиме реального времени является предпочтительным для образцов, полученных от лиц с наличием в анамнезе контактов с животными (А–II).
- Метод иммунофлуоресцентного анализа. Окрашивание антител по методу прямой или непрямой флуоресценции используется для выявления антигенов вируса гриппа и часто применяется как скрининговый тест. Иммунофлуоресцентный метод обладает меньшей чувствительностью и специфичностью, чем вирусная изоляция в культуре клеток, но результаты доступны в течение нескольких часов после предоставления образца. Выполнение этих анализов зависит от оснащения лаборатории и качества собранных образцов (т. е. образцы должны включать клетки эпителия дыхательных путей) (А–II).
- Коммерческие тесты для экспресс-диагностики гриппа. В настоящее время доступны тесты для выявления антигенов предоставляющие ответ в течение 10–30

минут. Эти тесты имеют низкую чувствительность (40–60% у взрослых), по сравнению с ПЦР и вирусологическими методами. Выполнение этих тестов во многом зависит от возраста пациента, длительности заболевания, типа образца, и, возможно, вирусного штамма. Учитывая низкую чувствительность иммунофлюоресценции и коммерческих экспресс–тестов, проверка с RT-PCR и / или изоляцией вирусной культуры следует рассматривать для подтверждения отрицательных результатов теста (А–II).

- Культуральный метод не является скрининговым тестом, но в периоды низкой активности гриппа (конец весны, лето, и ранняя осень), он должен быть выполнен в образцах взятых из респираторного тракта у лиц с подозрением на грипп, которые обратились за оказанием медицинской помощи в течение 5 дней после начала болезни, особенно если такие лица являются эпидемиологически связанными с очагами гриппа. В период эпидемического подъема заболеваемости гриппом, посев вирусных культур должен осуществляться из образцов эпителия дыхательных путей, полученных для текущего вирусологического наблюдения, и, для того, чтобы подтвердить отрицательные результаты экспресс тестов и иммунофлюоресценции, особенно в условиях вспышек в небольших коллективах (А–II).
- Серологические исследования не рекомендуется для диагностики гриппозной инфекции (А–II).

7.1.5 Дифференциальная диагностика гриппа и гриппоподобных заболеваний

При проведении клинической дифференциальной диагностики различных ОРИ важно знать ведущие клинические и эпидемиологические симптомы этих заболеваний. Для каждой нозологической формы ОРИ характерен определенный сезонный подъем заболеваемости и определенный набор клинических признаков (таблица 12). Кроме того, предлагается алгоритм диагностики гриппоподобных заболеваний, который может оказаться полезным врачам практического здравоохранения для осуществления ранней клинической диагностики этиологически различных вирусных инфекций.

Таблица 12 — Ранняя дифференциальная диагностика гриппа и гриппоподобных заболеваний

Показатель	Этиология инфекции						
	Грипп	Птичий грипп	Коронавирус	Парагрипп	Аденовирус	РС-вирус	
Эпидемическая и эпизоотическая ситуация в странах мира	Пандемия, Эпидемия, Региональная вспышка, Локальная вспышка	Эпизоотии среди диких и домашних птиц	Очаги	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	Ниже 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 А(Н1N1)	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 учащенный 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

8 Лечение

8.1 Основные принципы комплексной терапии гриппа

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.

В зависимости от клинической формы заболевания инфекционный процесс длится от 5 до 14 дней и его можно условно разделить на следующие периоды: в течение первых 3 суток происходит развитие первоначальных симптомов заболевания, 3–6 сутки — период острой фазы, 6–14 сутки — период осложнений или реконвалесценции. Клинические симптомы, возникающие в первые часы–дни от начала заболевания, обусловлены, как правило, развитием локальной воспалительной реакции в месте первичного очага инфекции. При гриппе быстро развиваются системные реакции, как проявления эндогенной интоксикации: лихорадка, головная боль, ломота в мышцах и суставах, боли при движении глазных яблок. В большинстве случаев координированная работа факторов врожденного иммунитета приводит к быстрой локализации инфекционного процесса с последующим запуском высокоспецифических иммунных реакций, направленных уже на полную элиминацию чужеродного агента. Гораздо реже чрезмерная локальная воспалительная реакция, напротив, может привести к массивной гибели окружающих тканей и быстрому системному распространению инфекционного агента. Критической стадией заболевания является период от 6 до 12 суток. В этот период возможен переход от тяжелой клинической формы гриппа к гипертоксической и осложненной. В таких случаях при банальной ОРВИ у пациента развиваются грозные и часто несовместимые с жизнью осложнения, такие как ОРДС, отек легких, инфекционно-токсический шок и полиорганная недостаточность. В этой связи лечение больных гриппом должно осуществляться с учетом вероятной динамики нарастания симптомов, развития осложнений и тяжелых нарушений со стороны жизненно важных органов. Особое внимание к пациентам с гриппом необходимо уделить в первые 4–6 дней заболевания. Строгое соблюдение правил назначения стартовой терапии позволяет предупредить развитие осложнений гриппозной инфекции.

Главные задачи стартовой терапии гриппа:

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

Приоритеты стартовой терапии гриппа:

- Как можно более раннее назначение этиотропных препаратов с доказанной противовирусной активностью (с учетом резистентности циркулирующих штаммов вируса) (А–II);
- Назначение противовоспалительных препаратов (ингибиторов ЦОГ-2, антигистаминных препаратов и ингибиторов Nf-kB) (В–II)
- Дезинтоксикационная терапия, назначение антиоксидантов (В–II).
- 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 (А–II).

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 ранние сроки заболевания терапия должна быть направлена на ограничение распространения вируса и уничтожение инфицированных клеток.

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).

8.2 Выбор тактики ведения пациента

На первом этапе оказания медицинской помощи больному гриппом может быть поставлен клинический диагноз «гриппоподобное заболевание», «ОРИ» или синдромальный диагноз. 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, наличием осложнений и обострением сопутствующих заболеваний.

Этапы ведения больного гриппом:

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

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

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) (А–II);

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

3. Больные из группы риска неблагоприятного развития болезни:

- беременные на любом сроке беременности и в послеродовой период (А–II);
- лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ) (А–II);
- лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки, ИБС с признаками сердечной недостаточности) (А–II);

- лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2-3 степени) (А–II);

- 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 (А–II).

- лица в возрасте 65 лет и старше (В–II);

4. Пациенты из географически удаленных районов (С–II).

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.

Признаки и симптомы прогрессирующего течения гриппа, требующего срочного пересмотра схемы ведения больного:

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 (В–II);
 - гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра (В–II).
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) (В–II);
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) (В–II);
4. Тяжелое обезвоживание, проявляющееся в пониженной активности, головокружении, сниженном диурезе и вялости (В–II).

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.

8.3 Противовирусная терапия

Для лечения гриппа в первую очередь рекомендуются средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию [133]. Противовирусными могут быть названы только те препараты, которые оказывают непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса, т. е. действие этих

препаратов должно быть направлено на определенную вирусспецифическую мишень в цикле размножения вируса [134]. В настоящее время в мире используется два поколения препаратов.

Первое поколение представлено препаратами адамантанового ряда, блокаторами M2 каналов — римантадином и применяемым в Европе и США сходным с ним амантадином. Начиная с 2006 ежегодно поступают сообщения о высоком уровне устойчивости вирусов гриппа A(H3N2) и гриппа A(H1N1) к амантадину и римантадину [135-137]. Циркулирующие сегодня штаммы вируса гриппа характеризуются высокой частотой резистентности к ремантадину и римантадин содержащим препаратам [138]. Однако, известно, что мутации лекарственной резистентности могут быть обратимы.

К препаратам второго поколения относятся селективные ингибиторы вирусной NA — занамивир в форме аэрозольного спрея и осельтамивир в виде капсул или в виде суспензии для детей. В США получено разрешение FDA на использование еще двух ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа — перамивира и ланинамивира. Перамивир применяется внутривенно, ланинамивир — ингаляционно. Известно, что ингибиторы нейраминидазы высокоэффективны при назначении их в первые 36 часов заболевания [139]. Устойчивость вирусов гриппа к ингибиторам нейроминидазы возникает путем одноступенчатых мутаций. Появление устойчивых к озельтамивиру штаммов связано с наличием иммунодефицита у хозяев, вследствие этого у таких больных отсутствует адекватный вирусологический ответ и заболевание протекает очень быстро [140, 141]. В 2007–2008 гг. было обнаружено, что устойчивость к озельтамивиру связана с конкретной мутацией в гене нейраминидазы H274Y. Вирусы гриппа A(H1N1) с данной мутацией регистрировались во многих странах мира [142-151]. Распространение этих устойчивых штаммов никак не было связано с использованием озельтамивира или наличием у пациентов ассоциированных с гриппом инфекций. В мире были зарегистрированы летальные исходы у пациентов, заразившихся устойчивым мутантным штаммом [152]. Весьма важно, что этот устойчивый к озельтамивиру вариант чувствителен к занамивиру и к римантадину. Циркулирующие в России с 2007 по 2009 гг. штаммы вируса гриппа А были менее устойчивы к занамивиру, нежели осельтамивиру [153]. Штаммы вируса гриппа А(H1N1), вызвавшие пандемию гриппа в 2009г. и циркулирующие до настоящего времени, демонстрируют высокую чувствительность к ингибиторам нейраминидазы (занамитвиру и осельтамивиру) [153]. Больным осложненными формами гриппа в палатах интенсивной терапии наиболее подходящими формами введения ингибиторов нейраминидазы являются: ингаляционная (занамивир) и внутривенная (препарат Перамивир), который к сожалению еще не зарегистрирован к применению в России.

Результаты проведенных мета-анализов свидетельствуют о том, что использование ингибиторов нейраминидазы у взрослых не сопровождается развитием серьезных нежелательных явлений [154]. Тошнота и рвота являются наиболее распространенными побочными явлениями, связанными с приемом осельтамивира, и были зарегистрированы у 9%–10% больных, получающих лечение [155]. Результаты рандомизированного исследования, в котором принимали участие больные гриппом, страдающие ХОБЛ, показали, что назначение препарата занамивир данным пациентам приводит к сокращению продолжительности вирусной инфекции и улучшению спирометрических показателей [156].

В России синтезирован ингибитор репродукции вирусов гриппа, производное индола — препарат умифеновир. Умифеновир 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 [139, 157-166]. В период с 2010 года проводятся масштабные клинические испытания терапевтической эффективности умифеновира в регионах страны. Эффективность препарата умифеновир доказана в рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях и результаты исследований опубликованы в авторитетных зарубежных специализированных изданиях. Результаты клинических исследований включены в Кокрановскую базу данных (Cochrane Central Register of Controlled Trials, 2008, выпуск 3) умифеновиру присвоен международный код АТХ как противовирусному препарату прямого действия (J05A - Direct acting antivirals).

Новым отечественным препаратом с противовирусным эффектом является препарат метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия, относящийся по классификации Hodge к V классу «практически нетоксичных» лекарственных средств [176, 177]. Азолазины являются перспективным классом химических соединений с противовирусной активностью. Препарат метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия первое лекарственное средство фармакологической платформы по разработке нового поколения препаратов с широким выбором лекарственных мишеней [178, 179]. Препарат относится к нетоксичным препаратам и эффективен на всех стадиях заболевания, представляет собой синтетический аналог гуанина с выраженным противовирусным действием. Механизм действия препарата в настоящее время уточняется. Препарат прошел 3 фазы клинических испытаний и разрешен для лечения больных гриппом и ОРВИ другой этиологии.

Еще одним отечественным препаратом, механизм действия которого уточняется,

является имидазолэтанамид пентандиовой кислоты. Эффективность использования препарата было доказана в клинических исследованиях, проведенных в ведущих научных центрах России [167-175].

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. При тяжелой/осложненной форме течения гриппа этиотропные препараты должны быть назначены на любом сроке заболевания. Больным тяжелыми / осложненными формами гриппа может быть назначена комбинированная противовирусная терапия с использованием химиопрепаратов разнонаправленного действия на любом сроке болезни. Однако преимущества, эффективность и безопасность применения комбинированной противовирусной терапии для лечения больными тяжелыми / осложненными формами гриппа в настоящее время требует дальнейшего изучения и подтверждения.

Критерии назначения противовирусной терапии

Лечение рекомендовано для взрослых и детей с вирусом гриппа, которые отвечают следующим критериям:

- Лицам с лабораторно подтвержденным гриппом или с подозрением на наличие гриппозной инфекции с высоким риском развития осложнений. Лечение должно быть начато в течение 48 часов после появления первых симптомов заболевания. Лечение рекомендуется назначать независимо от статуса вакцинации против гриппа и независимо от степени тяжести болезни (А-II);
- Лицам, нуждающимся в госпитализации для лабораторного подтверждения гриппа или с подозрением на гриппозную инфекцию, вне зависимости от статуса вакцинации против гриппа, в тех случаях, когда лечение может быть начато в течение 48 часов после появления симптомов (А-II). Лицам, госпитализированным для лабораторного подтверждения гриппа, у которых в ходе диагностических мероприятий был получен положительный результат, целесообразно назначение специфической противовирусной терапии и в более поздний период (> 48 ч после появления первых симптомов заболевания) с ожидаемым положительным результатом;

Назначение противовирусной терапии следует рассмотреть для лиц, которые отвечают следующим требованиям:

- Амбулаторные пациенты с лабораторно подтвержденным гриппом, высоким риском осложнений и с отсутствием положительной динамики. Лечение целесообразно назначать даже спустя 48 ч после появления первых симптомов заболевания (С-III);
- Амбулаторные пациенты с лабораторно подтвержденным или высокой вероятностью наличия вируса гриппа, которые не относятся к категории лиц с повышенным риском осложнений, с симптоматикой, появившейся менее 48 ч до обращения за медпомощью, а также лица, желающие сократить продолжительность заболевания и еще больше снизить и без того относительно низкий риск осложнений (А-I) или лица, находящиеся в тесном контакте с людьми с высоким риском осложнений гриппа.

Рекомендации по назначению противовирусных препаратов

1. Больным легкой или среднетяжелой формой гриппа рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов:

- **Осельтамивир** — перорально по 75 мг два раза в сутки (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней (А-II);
- **Занамивир** — ингаляционно через дискхалер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней (А-II);
- **Умифеновир** — перорально по 200 мг каждые 6 часов (4 раза в сутки — суточная доза 800 мг) в течение 5 дней (А-II);
- **Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты** — перорально по 90 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней (В-II);

2. Больным тяжелой / осложненной формой гриппа рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов:

- **Осельтамивир** — перорально по 150 мг два раза в сутки (суточная доза 300 мг) в течение 5–10 дней (А-II);

- **Занамивир** — ингаляционно через дискхалер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней (А-II);

ИЛИ одной из перечисленных комбинаций химиопрепаратов:

- **Осельтамивир** — перорально по 75 мг два раза в сутки (суточная доза 150 мг) в комбинации с **умифеновиром** — перорально по 200 мг каждые 6 часов (4 раза в сутки — суточная доза 800 мг) в течение 5–10 дней (С-II);
- **Осельтамивир** — перорально по 75–150 мг два раза в сутки (суточная доза 150 мг) в комбинации с **имидазолилэтанамидом пентандиовой кислоты** — перорально по 90–180 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней (С-II).

8.4 Иммуномодулирующая терапия

По данным зарубежных исследований, более 90% заболеваний, вызванных вирусами и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены при использовании интерферонов, применяемых интраназально [180, 181]. В 1995 году Tomoda и соавторы [182] высказали мнение о важной роли ИФН- γ в защите от гриппа и других ОРВИ. Протективная активность ИФН- γ была продемонстрирована при экспериментальной гриппозной инфекции на модели животных [183]. Интраназальное применение препаратов на основе рекомбинантных ИФН- α и ИФН- γ изучалось на модели гриппозной инфекции, вызванной вирусом гриппа А(Н5N1) у мышей, хорьков, свиней и обезьян. В этих исследованиях было установлено, что препараты ИФН- α и ИФН- γ эффективно индуцировали дсРНК-зависимую протеинкиназу, 2'-,5'-олигонуклеотид синтетазу, РНКазу L и белок МхА. Препараты на основе дсРНК, односпиральной РНК и олигонуклеотидов CpG, являясь лигандами Toll-рецепторов, эффективно индуцировали синтез эндогенных интерферонов, «запуская» систему противовирусной защиты. На всех использованных моделях (Н5N1, Н1N1, оспа) был установлен высокий протективный эффект препаратов ИФН- α и ИФН- γ [184]. Несмотря на высокую устойчивость вирусов Н5N1 к интерферонам и ФНО- α , профилактическое использование препаратов ИФН обеспечивало на животных моделях высокий уровень противовирусной защиты. Результаты *in vitro* исследований, проведенных в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, также подтверждают выраженную противовирусную активность рекомбинантного ИФН- γ в отношении различных штаммов вируса гриппа. Кроме того, показано, что комбинация рекомбинантных ИФН- α и ИФН- γ дает дозозависимый эффект вплоть до полного подавления репродукции вируса на уровне

относительно невысоких концентраций. Эффективность и переносимость интраназального способа введения препаратов на основе рекомбинантных ИФН- α и ИФН- γ в отношении профилактики и лечения гриппа у взрослых была продемонстрирована в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях, также проведенных в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Результаты исследований показали, что профилактический курс приема препарата на основе рекомбинантного ИФН- γ обеспечивает достоверное снижение частоты возникновения ОРВИ в основной группе. Кроме того, среди лиц, получавших препарат на основе рекомбинантного ИФН- γ с профилактической целью было отмечено более легкое течение развившихся ОРВИ и уменьшение числа осложненных форм в 1,9 раз, а длительность течения неосложненного ОРВИ была на 1,5 дня короче, чем в контрольной группе. Результаты исследования, направленного на изучение эффективности и безопасности применения препарата на основе рекомбинантного ИФН- γ для лечения больных гриппом, показали, что переносимость исследуемого препарата была хорошей, побочных явлений и аллергических реакций зарегистрировано не было. Терапевтический курс с использованием препарата на основе рекомбинантного ИФН- γ в течение 5 дней обеспечивал уменьшение длительности основных синдромов заболевания: лихорадки в 1,7 раз, а интоксикации в 2 раза [185-188]. В остром периоде заболевания использовать препараты, способствующие активации апоптоза клеток (препараты интерферона и его индукторы) не рекомендуется и более того можно только усугубить течение заболевания (D–III).

Индукторы интерферонов широко используются в отечественной практике в качестве профилактических и лечебных препаратов. Эффективность и безопасность применения этих препаратов доказана в многочисленных клинических исследованиях [189-192].

Рекомендации по назначению иммуномодулирующих препаратов

Больным легкой или среднетяжелой формой гриппа рекомендуется назначение одного из перечисленных иммуномодулирующих препаратов:

- **Интерферон гамма** — интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза — 4000 МЕ, суточная доза — 20000 МЕ) до 3 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции (B-II);
- **Препараты интерферона альфа-2b** — интраназально по 3 капли в каждый

носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная доза — 15000–18000 МЕ) отдельно / или в комбинации с **интерфероном гамма** — интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза — 4000 МЕ, суточная доза — 20000 МЕ) до 3 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции (С-II);

- **Меглюмина акридоацетат** — перорально 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.) до 3 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции (В-II);
- **Тилорон** — перорально по 125 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 125 мг в сутки через день (курсовая доза 750 мг) до 3 дня болезни или в течение 5–7 дней в период реконвалесценции (В-II);
- **Кагоцел** — перорально по 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-х дней (курсовая доза 216 мг, 18 табл.) **до 4 дня** болезни или по **указанной схеме лечения** в период реконвалесценции (В-II).

8.5 Патогенетическая и симптоматическая терапия

Следует отметить возрастающую роль ингибиторов протеолиза в терапии вирусных инфекции. Этот класс препаратов в Российской Федерации представлен апротинином. Использование ингибиторов протеолиза и ингибиторов протеаз в сочетании с умифеновиром или ингибиторами нейраминидазы может существенно повысить эффективность лечения при тяжелых и среднетяжелых формах гриппозной инфекции [193].

Рекомендации по назначению ингибиторов протеолиза/протеаз

Больным среднетяжелой и тяжелой формой гриппа рекомендуется назначение одного из перечисленных препаратов:

- **Апротинин** — ингаляционно 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) в течение 3–8 дней (С-II);
- **Апротинин** — в/в (медленно) струйно или капельно по 10000–20000 АТрЕ (содержимое 1–2 ампул) в сутки в течение 5–7 дней (С-II);
- **Аминометилбензойная кислота** — в/в струйно по 50–100 мг (5–10 мл 1%

раствора) в сутки в течение 3–5 дней (максимальная разовая доза — 100 мг) (D);

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

Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств могут являться абсолютные цифры термометрии выше 38–38,5 °С, а также выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. Лихорадка — один из общих симптомов ОРВИ. Повышение температуры тела при инфекционном воспалении является защитно-приспособительной реакцией организма. При этом перестройка процессов терморегуляции способствует активизации специфических и неспецифических иммунных реакций. Повышение температуры тела в пределах 37–38 °С, как правило, не требует проведения жаропонижающей терапии. Известно, что в организме человека большинство ферментов обладают наибольшей каталитической эффективностью при температуре в интервале от 37 до 38 °С. С целью достижения жаропонижающего, обезболивающего и противовоспалительного эффекта традиционно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). НПВП являются ингибиторами циклооксигеназы, участвующей в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты. Простагландины способствуют усилению активности центров теплопродукции и теплоотдачи, повышают чувствительность нервных окончаний к брадикинину и другим веществам, вызывающим боль. Из группы НПВП рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих, как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Для борьбы с лихорадкой и болевым синдромом при гриппе и ОРВИ другой этиологии часто используют ацетоминофен (парацетамол) [194]. Впервые ацетоминофен появился на фармакологическом рынке США в 1950–х гг. в составе комбинированного обезболивающего средства, а затем стал использоваться в широкой клинической практике как самостоятельное средство [195]. Опыт многолетнего практического использования убедительно доказал, что ацетоминофен значительно безопаснее своих аналогов из группы ненаркотических анальгетиков-антипиретиков. Так было отмечено, что его применение вызывает меньше побочных эффектов со стороны центральной нервной и кровеносной систем, желудочно-кишечного тракта. К тому же в крупном плацебоконтролируемом рандомизируемом исследовании было доказано, что ацетоминофен снижает температуру тела более плавно и на более длительное время, чем НПВП [196].

Для облегчения состояния пациента могут использоваться симптоматические средства. В состав современных комбинированных лекарственных средств для купирования симптомов гриппа часто входят также блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов I поколения (фенирамин, хлорфенирамин, прометазин и др.). Эти препараты потенцируют антиэкссудативное действие стимуляторов α₁-адренорецепторов и потенцируют противовоспалительное действие НПВП. В качестве противоаллергического компонента состав большинства комбинированных средств включен препарат фенирамин. Однако хлорфенирамин в силу более благоприятного спектра безопасности можно считать более предпочтительным кандидатом для включения в состав современных комбинированных лекарственных средств для купирования симптомов гриппа [197]. Эффективность сочетания ацетоминофена, хлорфенамина и фенилэфрина в отношении гриппоподобных симптомов была подтверждена в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [198]. Кроме того, в состав комбинированных средств для купирования симптомов гриппа входит фенилэфрин. На данный момент он является единственным разрешенным для безрецептурного отпуска системным деконгестантом в Российской Федерации. Фенилэфрин эффективно улучшает носовое дыхание при инфекционном рините за счет заметного сокращения слизистой оболочки носа. Он быстро сужает периферические сосуды слизистой оболочки полости носа, благодаря чему устраняются отечность носоглотки и чувство заложенности. Стоит отметить, что биодоступность фенилэфрина существенно повышается при совместном введении с ацетаминофеном, что позволяет использовать его в комбинированных препаратах в небольших, но эффективных дозировках. Это снижает риск возникновения побочных эффектов. В небольших дозах фенилэфрин не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта. Системное применение фенилэфрина не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита [199].

Рекомендации по назначению жаропонижающей, противовоспалительной и антиоксидантной терапии

1. Из группы НПВП рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих, как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием:

- **Ибупрофен** — перорально по 200–400 мг 3–4 раза в сутки в течение 3–10 дней

(максимальная суточная доза — 1200 мг) (С-II);

- **Целекоксиб** — перорально по 100–200 мг 2 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг) (D-III);

- **Напроксен** — перорально по 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная разовая доза — 500 мг, максимальная суточная — 1750 мг) (С-II);

2. Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии (выше 38–38,5°C), выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. В качестве дополнительных жаропонижающих средств рекомендовано использование следующих препаратов:

- **Парацетамол** — перорально по 500–1000 мг до 4 раз в сутки (максимальная суточная — 4000 мг) (B-II);

3. Рекомендовано назначение одного из перечисленных антигистаминных препаратов:

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

- **Дифенгидрамин** — перорально во время еды по 30–50 мг 1–3 раза в сутки. В/м — 1–2 мл 1% раствора до 15 мл в сутки (D-III);

- **Дезлоратадин** — перорально, независимо от приема пищи, по 5 мг в сутки (D-III).

4. Рекомендовано назначение одного из перечисленных препаратов с антиоксидантным действием:

- **Рутозид** — перорально по 1–2 таблетки 3–4 раза в день (D-IV);

- **Дигидрокверцетин** (D-IV);

- **Витамин Е** — перорально по 100–300 мг/сут (D-IV);

- **Витамин С** — перорально по 50–100 мг 3–5 раз в сутки (D-III).

Симптоматическая терапия назначается при необходимости купирования отдельных симптомов заболевания с целью профилактики осложнений и улучшения самочувствия больного. Отхаркивающие средства не рекомендуется применять одновременно с противокашлевыми средствами, что может за счет подавления кашлевого рефлекса способствовать застою мокроты. 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. Показаниями для назначения сосудосуживающих препаратов являются: острый ринит, профилактика и лечение синуситов, евстахиитов, отитов.

Рекомендации по назначению симптоматической терапии

1. Рекомендовано назначение одного из перечисленных отхаркивающих средств:

- **Ацетилцистеин** — перорально по 200 мг 2–3 раза в сутки после еды (В-П);
- **Гвайфенезин** — перорально 200–400 мг (10–20 мл) 3–4 раза в сутки после еды (В-П);
- **Бромгексин** — перорально по 1–2 таб 3–4 раза в день (В-П).
- **Амброксол** — перорально по 30 мг 3 раза в сутки (В-П).

2. Рекомендовано назначение одного из перечисленных противокашлевых средств:

- **Декстрометорфан**;
- **Бутамират** — по 15 мл 4 раза в сутки (сироп) (В-П).

3. Рекомендовано назначение одного из перечисленных сосудосуживающих препаратов:

- **Нафазолин** — интраназально (в каждый носовой ход) по 1–3 капли 0,05–0,1% раствора 3–4 раза в сутки (В-П);
- **Ксилометазолин** — интраназально (в каждый носовой ход), по 2–3 капли 0,1% раствора или одно впрыскивание из распылителя в каждую ноздрю 4 раза в день (В-П);
- **Оксиметазолин** — 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 (В-П).

8.6 Респираторная поддержка

Лечение больных с тяжелой/осложненной формой гриппа должно включать в себя наряду с противовирусной и патогенетической терапией также назначение адекватной респираторной поддержки [200]. 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).

Рекомендации по респираторной поддержке у больных гриппом

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.;
- $pH < 7,35$;
- $Vt < 4$ 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.;
- $pH < 7,25$;
- $Vt < 4$ 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 (Ti:e 1:1 – 1,5:1);
- Инспираторная пауза («плато») не меньше 15% от длительности вдоха;
- Р пиковое < 35 см.вод.ст.;
- Р плато < 30 см.вод.ст.;
- Уровень ПДКВ регулируется по величине SpO_2 (минимально достаточно – 93%) и параметрам гемодинамики. Алгоритм: 5-8-10 см.вод.ст.;
- Возможно применение периодического раздувания легких (Sigh);
- Если, несмотря на проводимые мероприятия, SpO_2 ниже 93%, необходимо применение увеличенного FiO_2 (до 0,6);

- Если гипоксемия не поддается устранению традиционными и специальными методами ИВЛ, целесообразно использование prone-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.);

Алгоритм назначения адекватной респираторной поддержки больным с тяжелой/осложненной формой гриппа:

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

Рекомендации по ведению 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. Перед инициацией перевода больного на спонтанное дыхание, прежде всего, поэтапно следует уменьшить агрессивность применяемой ИВЛ [201].

Рекомендации по переводу больного на спонтанное дыхание

1. Безусловные критерии возможности прекращения респираторной поддержки:

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

2. 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.
3. Этапы уменьшения агрессивности применяемой ИВЛ:
- a) Проградиентное снижение FiO_2 до 0,5–0,6;
 - b) Проградиентное (с шагом в 2 см) снижение уровня ПДКВ до 10–12 см.вод.ст.;
 - c) Снижение FiO_2 до 0,4–0,5, а ПДКВ до 5–8 см.вод.ст.;
 - d) Подключение режимов вспомогательной вентиляции (SIMV, PSV).

8.7 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 [202].

Показания и противопоказания для проведения ЭКМО

1. Показания:

- $PaO_2 < 50$ 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.

2. 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.
3. 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 более 65 лет.

Рекомендации по ведению больных при ЭКМО

Мероприятия	Периодичность
Начало ЭКМО:	
1. Анестезиологическое пособие+мониторинг	
2. Сборка ЭКМО–контура	
3. Заполнение ЭКМО–контура: растворы + препараты крови	
4. Гепарин болюс 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	1 раз в 2–3 дня

эндотрахеальной трубки или трахеостомической канюли, очистительная клизма

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 антибиотикотерапии	Каждые 24 часа

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 H₂ 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 Профилактика гриппа

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

9.1 Неспецифическая профилактика

9.1.1 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.

Профилактические мероприятия, направленные на источник инфекции:

- Изоляция 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 (В-П);
- Частое проветривание помещения и проведение влажной уборки с помощью имеющихся бытовых моющих и дезинфицирующих средств (В-П);
- Кипячение или обработка посуды, используемой больным, дезинфицирующими средствами в специальной емкости (В-П);
- Тщательное мытье рук с мылом после каждого контакта с больным (В-П);
- Использование масок, 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 (В-П).

9.1.2 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.

Профилактические мероприятия, направленные на предотвращение реализации механизмов и путей передачи вируса гриппа:

- Избегание прямых контактов с больными ОРВИ (ближе 1 метра), избегание людных мест в периоды эпидемии или пандемии гриппа (В-II);
- 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 (В-II);
- Регулярное проветривание помещений общего пользования (В-II);
- 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 (В-II);
- Избегание контактов грязных рук с глазами, носом и ртом (D-III);
- Регулярная обработка поверхностей общего пользования антисептическими растворами (С-II);
- Туалет полости носа: регулярное промывание наружных отделов носовых ходов мыльным раствором или специальными солевыми растворами (Аква Марис) (В-II).

9.1.3 Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый

организм

Особое внимание стоит уделить профилактике гриппа в группах риска развития тяжелых/осложненных форм заболевания.

Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый организм:

- Ведение здорового образа жизни (полноценный сон, свежий воздух, активный отдых, сбалансированная пища, богатая витаминами) (D-III);
- 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 (D-III);
- Проведение химиопрофилактики (при наличии в анамнезе непосредственного контакта с больным гриппом или ОРВИ другой этиологии) (B-II).

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.

Специальные средства неспецифической профилактики можно разделить на

четыре группы:

- Специфические противовирусные препараты применяются с целью воздействия на вирус в условиях начавшейся эпидемии или вспышки (умифеновир);
- Препараты интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ);
- Индукторы интерферона (меглумина акридоацетат, тилорон, кагоцел);
- Бактериальные лизаты
- Иммуностимулирующие средства: растительного, животного и синтетического 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 [185-188].

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 [189-192].

Рекомендации по проведению неспецифической химиопрофилактике:

1. Противовирусные препараты:

- **Умифеновир** — при непосредственном контакте с больным гриппом и ОРВИ другой этиологии перорально по 200 мг в сутки в течение 10–14 дней (В-II);

2. Препараты интерферона:

- **Интерферон альфа** — перорально по 500000 МЕ (1 капсула) в сутки, 2 раза в неделю в течение месяца (С-II);
- **Интерферон гамма** — интраназально по 2–3 капли в каждый носовой ход через день в течение 10 дней (суточная доза — 4000–5000 МЕ) (В-II);

3. Индукторы интерферона:

- **Меглюмина акридоацетат** — перорально по 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 (В-II);
- **Тилорон** — перорально по 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель (курсовая доза — 750 мг, 6 таблеток) (В-II);
- **Кагоцел** — профилактика проводится 7-дневными циклами: два дня перорально по 24 мг (2 табл.) 1 раз в сутки, затем 5 дней перерыв и цикл повторяется снова (В-II).

4. Механические бактериальные лизаты:

- **Лизаты бактерий механические** — сублингвально 7 мг (1 таб) в сутки в течение 10 дней, 20 дней перерыв, затем еще 10 дней по 1 таб в сутки (С-II).

10. Литература

1. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO, 2010
2. Букринская А.Г. Вирусология. — М.: Медицина, 1986. — 336 с.
3. Rota PA, Wallis TR, Harmon MW, Rota JS, Kendal AP, Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology* 1990;175:59–68;
4. McCullers JA, Saito T, Iverson AR. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol* 2004;78:12817–28.
5. Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A. et al. Antigenic and henetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans // *Science*. 2009; 325 (5937): 197-201.
6. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol* 2008;167:775-785.
7. Hall CB, Douglas RG Jr. Nosocomial influenza infection as a cause of intercurrent fevers in infants. *Pediatrics* 1975;55:673-677.
8. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009;200:492-500.
9. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, et al. Transmission of influenza A in human beings. *Lancet Infect Dis* 2007;7:257–65;
10. Bell DM. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis* 2006;12:81–7;
11. Moser MR, Bender TR, Margolis HS, et al. An outbreak of influenza aboard a commercial airliner. *Am J Epidemiol* 1979;110:1–6;
12. Klontz KC, Hynes NA, Gunn RA, et al. An outbreak of influenza A/Taiwan/1/86 (H1N1) infections at a naval base and its association with airplane travel. *Am J Epidemiol* 1989;129:341–8;
13. Hall CB. The spread of influenza and other respiratory viruses: complexities and conjectures. *Clin Infect Dis* 2007;45:353–9;
14. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1657–62.
15. Wong BC, Lee N, Li Y, et al. Possible role of aerosol transmission in a hospital outbreak of influenza. *Clin Infect Dis* 2010;51:1176–83.

16. Bean B, Moore BM, Sterner B, Peterson LR, Gerding DN, Balfour HH Jr. Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *J Infect Dis* 1982;146:47-51.
17. Сысоева Т.И., Карпова Л.С./ Влияние изменений возрастной структуры населения на уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ в городах России с 1986 по 2014 год// *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2015, №6(85), С.6-15.
18. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. /Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных Центров ВОЗ в Российской Федерации // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016, №4(89), Т.15, С.4-12.
19. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis // *PLoS Med.* — 2011. — Vol. 8. — № 7.
20. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. /Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных Центров ВОЗ в Российской Федерации // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016, №4(89), Т.15, С.4-12.
21. 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.
22. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П. / Влияние эпидемий гриппа на показатели смертности и «дополнительную» смертность от соматических и инфекционных заболеваний среди населения Санкт-Петербурга с 2009 по 2015 годы // *Информационный бюллетень "Здоровье населения и среда обитания"*. 2016, №5:39-44.
23. Л.С. Карпова, К.М. Волик, К.А. Столяров, Н.М. Поповцева, Т.П. Столярова /«Дополнительная» смертность от отдельных нозологических форм соматических и инфекционных заболеваний среди детей и взрослых Санкт-Петербурга с 2009 по 2015 годы// *Информационный бюллетень "Здоровье населения и среда обитания"*. 2016, в печати.
24. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 1999;354:1277–82.
25. Nicholson KG. Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992;7:26–37.
26. Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605–15.
27. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010;362:2175–84;

28. Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010;362:1708–19;
29. Cao B, Li XW, Mao Y, et al. Clinical features of the initial cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in China. *N Engl J Med* 2009;361:2507–17.
30. 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.
31. Ho YC, Wang JL, Wang JT, et al. Prognostic factors for fatal adult influenza pneumonia. *J Infect* 2009;58:439–45.
32. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003–2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:395–400.
33. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935–44.
34. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896–902.
35. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, et al. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol* 2010;177:166–75.
36. Libster R, Bugna J, Coviello S, et al. Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. *N Engl J Med* 2010;362:45–55.
37. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009;302:1872–9.
38. Webb SA, Pettila V, Seppelt I, et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N Engl J Med* 2009;361:1925–34.
39. Lee EH, Wu C, Lee EU, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis* 2010;50:1498–504.
40. Ampofo K, Herbener A, Blaschke AJ, et al. Association of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased hospitalization with parapneumonic empyema in children in Utah. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29:905–9.
41. Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009 // *N Engl J Med*. — 2009. — Vol. 361. — № 20. — P. 1935–1944.
42. Louie JK, Acosta M, Winter K, et al. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. *JAMA* 2009;302:1896–902.

43. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517–25.
44. Louie JK, Acosta M, Jamieson DJ, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med* 2009;362:27–35.
45. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009;374:451–8.
46. Lim B.H., Mahmood T.A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy // *J Obstet Gynaecol India*. — 2011. — Vol. 61. — № 4. — P. 386–393.
47. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность. — М. :МЕД пресс-информ, 2009. — 288 с.
48. Mollura D.J., Asnis D.S., Cornetta R. et al. Imaging Findings in a Fatal Case of Pandemic Swine-Origin Influenza A (H1N1) // *AJR*. — 2009. — Vol. 193.
49. Kanellopoulos-Langevin C., Caucheteux S.M., Verbeke P. et al. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface // *Reprod Biol Endocrinol*. — 2003. — Vol. 1.
50. Boivin G, Hardy I, Tellier G, Maziade J. Predicting influenza infections during epidemics with use of a clinical case definition. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1166–9.
51. Call SA, Vollenweider MA, Hornung CA, Simel DL, McKinney WP. Does this patient have influenza? *JAMA* 2005; 293:987–97.
52. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160:3243–7.
53. Guarner J, Paddock CD, Shieh WJ, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003–2004 season. *Clin Infect Dis* 2006; 43:132–40.
54. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008; 130:304–9.
55. Abe M, Higuchi T, Okada K, Kaizu K, Matsumoto K. Clinical study of influenza-associated rhabdomyolysis with acute renal failure. *Clin Nephrol* 2006; 66:166–70.
56. Annerstedt M, Herlitz H, Molne J, Oldfors A, Westberg G. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type A. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 33:260–4.
57. Naderi AS, Palmer BF. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with influenza virus type B infection. *Am J Med Sci* 2006; 332:88–9.
58. Maricich SM, Neul JL, Lotze TE, et al. Neurologic complications associated with influenza A in children during the 2003–2004 influenza season in Houston, Texas. *Pediatrics* 2004; 114:e626–33.

59. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis* 2002; 35:512–7.
60. Nagao T, Morishima T, Kimura H, et al. Prognostic factors in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:384–9.; Newland JG, Laurich VM, Rosenquist AW, et al. Neurologic complications in children hospitalized with influenza: characteristics, incidence, and risk factors. *J Pediatr* 2007; 150:306–10.
61. Steininger C, Popow-Kraupp T, Laferl H, et al. Acute encephalopathy associated with influenza A virus infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36:567–74.
62. Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003–2004. *N Engl J Med* 2005; 353:2559–67.
63. Chang LY, Lee PI, Lin YJ, Chiu HH, Huang LM, Lee CY. Influenza B virus infection associated with shock in a two-month-old infant. *J Formos Med Assoc* 1996; 95:703–5.
64. Conway EE Jr, Haber RS, Gumprecht J, Singer LP. Toxic shock syndrome following influenza A in a child. *Crit Care Med* 1991; 19:123–5.
65. MacDonald KL, Osterholm MT, Hedberg CW, et al. Toxic shock syndrome: a newly recognized complication of influenza and influenzalike illness. *JAMA* 1987; 257:1053–8.
66. Sharkey R, Mulloy E, O’Neill G, Walker F, O’Neill S. Toxic shock syndrome following influenza A infection. *Intensive Care Med* 1999; 25:335–6.
67. Tolan RW Jr. Toxic shock syndrome complicating influenza A in a child: case report and review. *Clin Infect Dis* 1993; 17:43–5.
68. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:303–12.
69. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003–04 influenza season. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:894–9.
70. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(Suppl 1):S87–97.
71. Centers for Disease Control and Prevention. Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza—Louisiana and Georgia, December 2006–January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56:325–9.
72. Finelli L, Fiore A, Dhara R, et al. Influenza-associated pediatric mortality in the United States: increase of *Staphylococcus aureus* coinfection. *Pediatrics* 2008; 122:805–11.
73. Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:1498–502.

74. Mamas MA, Nair S, Fraser D. Cardiac tamponade and heart failure as a presentation of influenza. *Exp Clin Cardiol* 2007; 12:214–6.
75. Miller EK, Griffin MR, Edwards KM, et al. Influenza burden for children with asthma. *Pediatrics* 2008; 121:1–8.
76. Varkey JB, Varkey B. Viral infections in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14:89–94.
77. Babcock HM, Merz LR, Fraser VJ. Is influenza an influenza-like illness? Clinical presentation of influenza in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:266–70.
78. Govaert TM, Dinant GJ, Aretz K, Knottnerus JA. The predictive value of influenza symptomatology in elderly people. *Fam Pract* 1998; 15: 16–22.
79. Monmany J, Rabella N, Margall N, Domingo P, Gich I, Vazquez G. Unmasking influenza virus infection in patients attended to in the emergency department. *Infection* 2004; 32:89–97.
80. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: comparative, prospective, population based study of disease burden. *BMJ* 1997; 315:1060–4.
81. Walsh EE, Cox C, Falsey AR. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1498–503.
82. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004; 292:1333–40.
83. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-7):1–60.
84. Carrat F, Leruez-Ville M, Tonnelier M, et al. A virologic survey of patients admitted to a critical care unit for acute cardiorespiratory failure. *Intensive Care Med* 2006; 32:156–9.
85. Izurieta HS, Thompson WW, Kramarz P, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med* 2000; 342:232–9.
86. Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *JAMA* 2005; 294:2188–94.
87. Louie JK, Schechter R, Honarmand S, et al. Severe pediatric influenza in California, 2003–2005: implications for immunization recommendations. *Pediatrics* 2006; 117:e610–8.

88. Mullooly JP, Bridges CB, Thompson WW, et al. Influenza- and RSV-associated hospitalizations among adults. *Vaccine* 2007; 25:846–55.
89. Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2000; 342:225–31.
90. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA* 1999; 281:901–7.
91. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148:1094–102.
92. Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137:856–64.
93. Neuzil KM, Zhu Y, Griffin MR, et al. Burden of interpandemic influenza in children younger than 5 years: a 25-year prospective study. *J Infect Dis* 2002; 185:147–52.
94. O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics* 2004; 113:585–93.
95. Schrag SJ, Shay DK, Gershman K, et al. Multistate surveillance for laboratory-confirmed, influenza-associated hospitalizations in children: 2003–2004. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:395–400.
96. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289:179–86.
97. Horcajada JP, Pumarola T, Martinez JA, et al. A nosocomial outbreak of influenza during a period without influenza epidemic activity. *Eur Respir J* 2003; 21:303–7.
98. Leekha S, Zitterkopf NL, Espy MJ, Smith TF, Thompson RL, Sampathkumar P. Duration of influenza A virus shedding in hospitalized patients and implications for infection control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1071–6.
99. Sagrera X, Ginovart G, Raspall F, et al. Outbreaks of influenza A virus infection in neonatal intensive care units. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:196–200.
100. Salgado CD, Farr BM, Hall KK, Hayden FG. Influenza in the acute hospital setting. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:145–55.
101. Sartor C, Zandotti C, Romain F, et al. Disruption of services in an internal medicine unit due to a nosocomial influenza outbreak. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:615–9.
102. Slinger R, Dennis P. Nosocomial influenza at a Canadian pediatric hospital from 1995 to 1999: opportunities for prevention. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:627–9.

103. Camps M, Vilella A, Marcos MA, et al. Incidence of respiratory viruses among travelers with a febrile syndrome returning from tropical and subtropical areas. *J Med Virol* 2008; 80:711–5.
104. Luna LK, Panning M, Grywna K, Pfefferle S, Drosten C. Spectrum of viruses and atypical bacteria in intercontinental air travelers with symptoms of acute respiratory infection. *J Infect Dis* 2007; 195:675–9.
105. Miller JM, Tam TW, Maloney S, et al. Cruise ships: high-risk passengers and the global spread of new influenza viruses. *Clin Infect Dis* 2000; 31:433–8.
106. Mutsch M, Tavernini M, Marx A, et al. Influenza virus infection in travelers to tropical and subtropical countries. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1282–7.
107. Ortiz JR, Wallis TR, Katz MA, et al. No evidence of avian influenza A (H5N1) among returning US travelers. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 294–7.
108. Uyeki TM, Zane SB, Bodnar UR, et al. Large summertime influenza A outbreak among tourists in Alaska and the Yukon Territory. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1095–102.
109. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction–restriction analysis. *J Infect Dis* 1995; 172:1352–5.
110. Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl J Med* 2003; 348:867–8.
111. Hota S, McGeer A. Antivirals and the control of influenza outbreaks. *Clin Infect Dis* 2007; 45:1362–8.
112. Abanses JC, Dowd MD, Simon SD, Sharma V. Impact of rapid influenza testing at triage on management of febrile infants and young children. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:145–9.
113. Bonner AB, Monroe KW, Talley LI, Klasner AE, Kimberlin DW. Impact of the rapid diagnosis of influenza on physician decision-making and patient management in the pediatric emergency department: results of a randomized, prospective, controlled trial. *Pediatrics* 2003; 112:363–7.
114. D’Heilly SJ, Janoff EN, Nichol P, Nichol KL. Rapid diagnosis of influenza infection in older adults: influence on clinical care in a routine clinical setting. *J Clin Virol* 2008; 42:124–8.
115. Poehling KA, Zhu Y, Tang YW, Edwards K. Accuracy and impact of a point-of-care rapid influenza test in young children with respiratory illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160:713–8.

116. Sharma V, Dowd MD, Slaughter AJ, Simon SD. Effect of rapid diagnosis of influenza virus type A on the emergency department management of febrile infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:41–3.
117. Frayha H, Castriciano S, Mahony J, Chernesky M. Nasopharyngeal swabs and nasopharyngeal aspirates equally effective for the diagnosis of viral respiratory disease in hospitalized children. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1387–9.
118. Heikkinen T, Marttila J, Salmi AA, Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4337–9.
119. Lambert SB, Whiley DM, O'Neill NT, et al. Comparing nose-throat swabs and nasopharyngeal aspirates collected from children with symptoms for respiratory virus identification using real-time polymerase chain reaction. *Pediatrics* 2008; 122:e615–20.
120. Sung RY, Chan PK, Choi KC, et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol* 2008; 46:3073–6.
121. Uyeki TM. Influenza diagnosis and treatment in children: a review of studies on clinically useful tests and antiviral treatment for influenza. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:164–77.
122. Robinson JL, Lee BE, Kothapalli S, Craig WR, Fox JD. Use of throat swab or saliva specimens for detection of respiratory viruses in children. *Clin Infect Dis* 2008; 46:e61–4.
123. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008; 358:261–73.
124. Agoritsas K, Mack K, Bonsu BK, Goodman D, Salamon D, Marcon MJ. Evaluation of the Quidel QuickVue test for detection of influenza A and B viruses in the pediatric emergency medicine setting by use of three specimen collection methods. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2638–41.
125. Dale SE, Mayer C, Mayer MC, Menegus MA. Analytical and clinical sensitivity of the 3M rapid detection influenza A+B assay. *J Clin Microbiol* 2008; 46:3804–7.
126. Grijalva CG, Poehling KA, Edwards KM, et al. Accuracy and interpretation of rapid influenza tests in children. *Pediatrics* 2007; 119: e6–11.
127. Hurt AC, Alexander R, Hibbert J, Deed N, Barr IG. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. *J Clin Virol* 2007; 39:132–5.
128. Rashid H, Shafi S, Haworth E, et al. Value of rapid testing for influenza among Hajj pilgrims. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5:310–3.
129. Uyeki TM, Prasad PP, Vukotich C, et al. Low rapid influenza diagnostic test sensitivity. *Clin Infect Dis* (in press).

130. McGeer AJ. Diagnostic testing or empirical therapy for patients hospitalized with suspected influenza: what to do? *Clin Infect Dis* 2009; 48(Suppl 1):S14–9.
131. Cruz AT, Cazacu AC, Greer JM, Demmler GJ. Rapid assays for the diagnosis of influenza A and B viruses in patients evaluated at a large tertiary care children's hospital during two consecutive winter seasons. *J Clin Virol* 2008; 41:143–7.
132. Rahman M, Kieke BA, Vandermause MF, Mitchell PD, Greenlee RT, Belongia EA. Performance of Directigen flu A+B enzyme immunoassay and direct fluorescent assay for detection of influenza infection during the 2004–2005 season. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 413–8.
133. Hayden F. WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza // Annex 5-Considerations for the Use of Antivirals during an Influenza pandemic. — Geneva, 2002.
134. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research. — 2002. — P. 1–266.
135. Bright RA, Medina MJ, Xu X, et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *Lancet* 2005; 366:1175–81.
136. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA* 2006; 295:891–4.
137. Deyde VM, Xu X, Bright RA, et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis* 2007; 196:249–57.
138. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug. Disc.* 2006, Vol. 5, 1015-1021.
139. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей. Изд. «Геотар - Медиа». 2008. С. 198.
140. Baz M, Abed Y, McDonald J, Boivin G. Characterization of multidrug-resistant influenza A/H3N2 viruses shed during 1 year by an immunocompromised child. *Clin Infect Dis* 2006; 43:1555–61.
141. Ison MG, Gubareva LV, Atmar RL, Treanor J, Hayden FG. Recovery of drug-resistant influenza virus from immunocompromised patients: a case series. *J Infect Dis* 2006; 193:760–4.
142. Centers for Disease Control and Prevention. CDC issues interim recommendations for the use of influenza antiviral medications in the setting of oseltamivir resistance among circulating influenza A (H1N1) viruses, 2008–09 influenza season. 2008. Available at:

<http://www2a.cdc.gov/HAN/ArchiveSys/ViewMsgV.asp?AlertNump00279>. Accessed 28 January 2009.

143. Hauge SH, Dudman SG, Borgen K, Lackenby A, Hungnes O. Oseltamivir-resistant influenza viruses A (H1N1), Norway, 2007–08. *Emerg Infect Dis* 2009; 15:155–62.

144. Hayden F. Developing new antiviral agents for influenza treatment: what does the future hold? *Clin Infect Dis* 2009; 48(Suppl 1):S3–13.

145. Besselaar TG, Dhamari N, Buys A, et al. Widespread oseltamivir resistance in influenza A viruses (H1N1), South Africa. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:1809–10.

146. Centers for Disease Control and Prevention. Update: influenza activity—United States, September 30, 2007–February 9, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57:179–83.

147. Ciancio B, Fernandez de la Hoz K, Kreidl P, et al. Oseltamivir resistance in human seasonal influenza viruses (A/H1N1) in EU and EFTA countries: an update. *Euro Surveill* 2008; 13:8032.

148. Lackenby A, Hungnes O, Dudman SG, et al. Emergence of resistance to oseltamivir among influenza A(H1N1) viruses in Europe. *Euro Surveill* 2008; 13:8026.

149. Lackenby A, Thompson CI, Democratis J. The potential impact of neuraminidase inhibitor resistant influenza. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21:626–38.

150. Nicoll A, Ciancio B, Kramarz P. Observed oseltamivir resistance in seasonal influenza viruses in Europe interpretation and potential implications. *Euro Surveill* 2008; 13:8025.

151. Sheu TG, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, et al. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52:3284–92.

152. van der Vries E, van den Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir-resistant influenza virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359:1074–6.

153. Ferraris O., Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. *J. Clin. Virol.* 2008; 41: 13-19.

154. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367:303–13.

155. Roche. Oseltamivir [package insert]. Nutley, NJ: Roche, 2008. Available at: <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>.

156. Murphy KR, Elvindson A, Pauksens K, Stein WJ. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive

pulmonary disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, multicentre study. *Clin Drug Investig* 2000; 20:337–49.

157. Leneva I., Russel R.J., Boriskin Y., Hay A. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of Arbidol// *Antiviral Research*.-2009 Feb; 81(2):132-40.

158. Brooks, M.J and ets. *Curr. Opin. Pulmonary Med.*– 2004.– 10.– P.197.

159. И.А. Ленева и др. *Вопросы вирусологии*. 2010. Т.55. №3.

160. Megan J. Brooks. And ets. *J Med Virol*. 2012 Jan; 84(1):170-81.

161. Shi L. and ets. *Arch Virol* . –2007.– May.

162. Федякина И.Т. и др. *Антибиотики и химиотер.* - 2011. – Т. 56, № 3-4. – С. 3-9.

163. Ленёва Ирина Анатольевна. «Механизм вирусспецифического действия препарата Арбидол»: Дис. д-ра биол. наук: 03.00.06 Москва, 2005, 303 с. РГБ ОД, 71:06-3/135.

164. Хамитов Р.А. и др. В сборнике: *Арбидол–новые данные*, с.43–46. М., 2004.

165. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010-11 гг. *Инфекционные болезни*, 2012, том 10, №3. С. 15-23.

166. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В., Молочкова О.В., Булгакова В.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/2011 гг. у детей в возрасте до 18 лет. *Детские инфекции*. 2012 Том 11 С.9-14.

167. Л.В.Колобухина, Н.А.Мальшев, Л.Н.Меркулова, Е.И.Бурцева, М.Ю.Щелканов Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин® при лечении больных гриппом. *Русский Медицинский Журнал*, 2008, № 22.

168. Л.Н.Шишкина, В.Е.Небольсин, А.С.Кабанов, М.О.Скарнович, Н.А.Мазуркова, А.А.Сергеев, О.А.Серова, Е.А.Ставский, И.Г.Дроздов. Эффективность Ингавирина® *in vitro* и *in vivo* в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(Н1N1/09)v. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2011. №2. С. 93-96.

169. С.Я.Логинова, С.В.Борисевич, В.А.Максимов, В.П.Бондарев, В.Е.Небольсин. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин® в отношении возбудителя гриппа А (Н3N2). *Антибиотики и химиотерапия*. 2008, 53, 7-8.

170. Л.Н.Шишкина, В.Е.Небольсин, М.О.Скарнович, А.С.Кабанов, А.А.Сергеев, У.Б.Эрдынеева, О.А.Серова, О.К.Демина, А.П.Агафонов, Е.А.Ставский, И.Г.Дроздов. Изучение эффективности Ингавирина® *in vivo* в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(Н1N1/09)v. *Антибиотики и химиотерапия*, 2010, № 55.

171. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А., Штро А.А., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Противовирусная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной инфекции у белых мышей, вызванной вирусом гриппа В. Антибиотики и химиотерапия, 2010;55(3-4):8-11.
172. Зарубаев В.В., Калинина Н.А., Гаршинина А.В., Беляевская С.В., Сироткин А.К., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Этиотропное действие препарата Ингавирин при экспериментальной гриппозной пневмонии, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1)2009. Грипп А/H1N1: уроки пандемии, Пульмонология, 2010 (Приложение), с.26-31.
173. Зарубаев В.В., Гаршинина А.В., Калинина Н.А., Штро А.А., Беляевская С.В., Небольсин В.Е., Киселев О.И. Протективная активность Ингавирина при экспериментальной летальной гриппозной пневмонии, вызванной пандемическим вирусом гриппа А (H1N1)v у белых мышей. Антибиотики и химиотерапия, 2010;55(5-6):24-31.
174. Vladimir V. Zarubaev, Angelica V. Garshinina, Nelly A. Kalinina, Anna A. Shtro, Svetlana V. Belyaevskaya, Alexander V. Slita, Vladimir E. Nebolsin, Oleg I. Kiselev. Activity of Ingavirin (6-[2-(1H-Imidazol-4-yl)ethylamino]-5-oxo-hexanoic Acid) Against Human Respiratory Viruses in in vivo Experiments. Pharmaceuticals 2011, 4(12), 1518-1534; doi:10.3390/ph4121518.
175. Зарубаев В.В., Беляевская С.В., Сироткин А.К., Анфимов П.М., Небольсин В.Е., Киселев О.И., Рейхарт Д.В. Влияние Ингавирина на ультраструктуру и инфекционность вируса гриппа in vitro и in vivo. Вопросы вирусологии, 2011 №5, 21-25.
176. Karpenko I., Deev S., Kiselev O. et al. Antiviral properties, metabolism, and pharmacokinetics of a novel Azolo 1,2,4,-Triazine derived inhibitor of influenza A and B virus replication // Antimicrob. Agents Chemother. — 2010. — Vol. 54. — № 5. — P. 2017–2022.
177. Hodge H. et al. Clinical toxicology of commercial products: Acute Poisoning. IV ed. — Baltimore, 1976. 332 p.
178. 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.
179. 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.
180. Callard R., Gearing A. The cytokine facts book // IFN-gamma. London: Academic Press. 1994: 157-162.

181. Costa—Pereira A. P., Williams T. M., Strobl B. et al. The antiviral response to gamma interferon // *J. of Virology*. — 2002. — Vol. 76. — № 18. — P. 9060—9068.
182. Tomoda T., Morita H., Kurashige T., Maassab H.F. Prevention of influenza by the intranasal administration of cold-recombinant, live-attenuated influenza virus vaccine: importance of interferon-gamma production and local IgA response. *Vaccine*. 1995; 13(2): 185–190.
183. Gallin I.J., Farber J.M., Holland S.M., Nutman T.B. Interferon- γ in the management of infection diseases. *Annals of Internal Medicine*. 1995; 123(3): 216–224.
184. Bot A., Bot S., Bona C.A. Protective role of gamma interferon during the recall response to influenza virus. *J of Virology*, 1998; 72(8): 6637-6645.
185. В. В. Малеев, Т. В. Сологуб, В. В. Цветков. Опыт использования интерферона гамма в комплексной терапии больных с инфекционной патологией // *Медицинский Алфавит*. 2014. № 24. Больница — все для ЛПУ № 4. С. 5-8.
186. В.В. Никифоров, Т.В. Сологуб, И.И. Токин, В.В. Цветков, М.К. Ерофеева, В.В. Зарубаев. Возможность использования интерферона-гамма при гриппозной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. Т. 20. № 3. С. 11-16.
187. Т.В. Сологуб, Г.С. Голобоков, В.В. Цветков, И.И. Токин. Интерферон гамма в терапии гриппа и других респираторные вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2015. № 7. С. 54-58.
188. Э.Г. Деева, Т.В. Сологуб, Е.П. Тихонова, Е.И. Краснова, Н.И. Коновалова, В.В. Зарубаев, М.Ю. Еропкин, В.В. Цветков, Г.С. Голобоков. Клинико-лабораторная характеристика гриппа у беременных в эпидсезон 2013-2014 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. Т. 20. № 5. С. 4-10.
189. Романцов М.Г., Голофеевский С.В. Эффективность циклоферона при лечении ОРВИ и гриппа в период эпидемического подъема респираторной заболеваемости (2009 – 2010 гг.) // *Антибиотики и химиотерапия*, 2010, 76, 55, 1 – 2.
190. Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Романцов М.Г., Жекалов А.Н., Петленко С.В., Ерофеева М.К., Максакова В.Л., Исаков В.А., Зарубаев В.В., Гацан В.В., Коваленко А.Л. Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ (многоцентровое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование) // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009, 54; 7 – 8.
191. Романцов М.Г., Селькова Е.П., Гаращенко М.В., Семененко Т.А., Шульдяков А.А., Кондратьева Е.И., Тютеева Е.Ю., Коваленко А.Л. Повышение естественной резистентности детей с целью профилактики гриппа и ОРВИ (результаты многоцентровых рандомизированных исследований) // *Антибиотики и химиотерапия*, 2009, 54; 9 – 10.

192. И. Г. Ситников, Г. А. Еганян, Л. Г. Гроппа, В. Х. Фазылов, Б. М. Корсантия, Л. Н. Можина. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования. *Лечащий врач*, 2015, № 9. С. 95-99;
193. Киселев О.И. «Химиотерапия и химиопрепараты против гриппа». Изд. «Росток®». СПб. С. 286.
194. Жаркова Н.Е. Симптоматическое лечение ОРВИ: будущее за комбинированными препаратами. *Русский медицинский журнал*. 2007;22:1636.
195. Bertin L. et al. Randomised, double-blind, multicenter, controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen (paracetamol) and placebo for treatment of symptoms of tonsillitis and pharyngitis in children. *Journal of Pediatrics*. 1991;119(5):811-4.
196. Bertin L. et al. A randomised, double-blind, multicentre controlled trial of ibuprofen versus acetaminophen and placebo for symptoms of acute otitis media in children. *FundamClinPharmacol*. 1996;10:387-92.
197. Isbister G.K., Prior F., Kilham H.A. Restricting cough and cold medicines in children. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2012;48:91-98.
198. DornellesPicon P., Boff Costa M., da VeigaPicon R., Costa Cabral Fendt L., Carissimi Schmidt L.F. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2013;13:556.
199. Atkinson H.C., Stanescu I., Salem I.I., Potts A.L., Anderson B.J. Increased bioavailability of phenylephrine by co-administration of acetaminophen: results off our open-label, crossover pharmacokinetic trials in healthy volunteers. *Eur J ClinPharmacol*. 2015;71(2):151-8.
200. Ю. С. Полушин, К. Н. Храпов, М. Ю. Майская, К. В. Дикарев. Вирусная пневмония грипп А (H1N1), осложненная ОРДС. *Общая реаниматология*, 2010, VI; 3. С. 15-22.
201. 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. Боткина). 2009.
202. Firmin R.K., Killer H.M. Рекомендации по проведению экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) у больных в критических состояниях. *Perfusion*; 1999 Jul. Vol 14 Issue 4 P 291-7.

203. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza Reporting Protocol 2016. Seasonal influenza. 2016.

204. Public Health England. PHE guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of seasonal influenza. 2016.

205. HPS guidance on use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza (2016-17). Version 1.0 Health Protection Scotland, November 2016.

206. Health Protection Surveillance Centre. Guidance on the use of antiviral agents for the treatment and prophylaxis of influenza, 2015-2016. December 2015 V. 1.3