

## Грипп у взрослых

МКБ 10: **J10, J11**

Возрастная категория: **взрослые**

Год утверждения (частота пересмотра): **2017 (пересмотр каждые 3 года)**

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»  
(ННОИ)

Общероссийская общественная организация Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ)

### Утверждены

Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»

\_\_\_ 2017 г.

Общероссийская общественная организация  
Российское научное медицинское общество  
терапевтов

\_\_\_ 2017 г.

### Согласованы

Научным советом Министерства Здравоохранения  
Российской Федерации

\_\_\_ 2017 г.

## **Оглавление**

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	6
1. Краткая информация .....	9
1.1 Определение.....	9
5. Профилактика .....	37
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	39
Список литературы.....	40
Приложение А1. Состав рабочей группы .....	59
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	60
Приложение А3. Связанные документы .....	64
Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента .....	65
Приложение В. Информация для пациента .....	66

## **Ключевые слова**

## **Список сокращений**

АД – артериальное давление

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИТШ - инфекционно-токсический шок

ИТЭП – инфекционно-токсическая энцефалопатия

ИФА – иммуноферментный анализ

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

МКБ-10 – Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра

МКП – миокардиопатия

МНН – Международное наименование

НИИ – Научно-исследовательский институт

НПВС – Нестероидные противовоспалительные средства

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРЗ – острые респираторные заболевания

ОССН – острая сердечная и сосудистая недостаточность

ОСТЛ – острый стенозирующий ларинготрахеит

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РС-инфекция – инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

СМЖ – спинномозговая жидкость

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

НА – гемагглютинин

НА – нейраминидаза

$P_{aO_2}$  – парциальное давление кислорода

$P_{aCO_2}$  – парциальное давление углекислого газа

pH – водородный показатель

$SaO_2$  – насыщение гемоглобина крови кислородом

## **Термины и определения**

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

**Антигенный шифт** — полная смена гемагглютинаина и / или нейраминидазы в результате реассортации генов.

**Вирусемия** — состояние, при котором вирус попадает в кровоток и распространяется по всему организму.

**Дополнительная смертность** — число случаев смерти, превышающее ожидаемое число умерших в определенное время года в местности, охваченной эпидемией.

**Заболевание** — состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

**Инструментальная диагностика** — диагностика с использованием для обследования больного различных приборов, аппаратов и инструментов.

**Исходы заболеваний** — медицинские и биологические последствия заболевания.

**Качество медицинской помощи** — совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата.

**Клинические рекомендации** — нормативный документ системы стандартизации в здравоохранении, определяющий требования к выполнению медицинской помощи больному при определенном заболевании, с определенным синдромом или при определенной клинической ситуации.

**Клиническая ситуация** — случай, требующий регламентации медицинской помощи вне зависимости от заболевания или синдрома.

**Лабораторная диагностика** — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специального оборудования.

**Медицинское вмешательство** — выполняемые медицинским работником по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности.

**Медицинская услуга** — медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение.

**Нозологическая форма** — совокупность клинических, лабораторных и инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать заболевание (отравление, травму, физиологическое состояние) и отнести его к группе состояний с общей этиологией и патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению и коррекции состояния.

**Осложнение заболевания** — присоединение к заболеванию синдрома нарушения физиологического процесса; – нарушение целостности органа или его стенки; – кровотечение; –развившаяся острая или хроническая недостаточность функции органа или системы органов.

**Основное заболевание** — заболевание, которое само по себе или в связи с осложнениями вызывает первоочередную необходимость оказания медицинской помощи в связи с наибольшей угрозой работоспособности, жизни и здоровью, либо приводит к инвалидности, либо становится причиной смерти.

**Пациент** — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния.

**Последствия (результаты)** — исходы заболеваний, социальные, экономические результаты применения медицинских технологий.

**Противовирусные препараты** — средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию, т. е. действие этих препаратов направлено на определенную вирусспецифическую мишень в цикле размножения вируса.

**Реассортация генов** — обмен фрагментами генома между разными вирусами при ко-инфекции чувствительного хозяина.

**Симптом** — любой признак болезни, доступный для определения независимо от метода, который для этого применялся.

**Синдром** — состояние, развивающееся как следствие заболевания и определяющееся совокупностью клинических, лабораторных, инструментальных диагностических признаков, позволяющих идентифицировать его и отнести к группе состояний с различной этиологией, но общим патогенезом, клиническими проявлениями, общими подходами к лечению, зависящих, вместе с тем, и от заболеваний, лежащих в основе синдрома.

**Состояние** — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и (или) физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи.

**Сопутствующее заболевание** — заболевание, которое не имеет причинно-следственной связи с основным заболеванием, уступает ему в степени необходимости оказания медицинской помощи, влияния на работоспособность, опасности для жизни и здоровья и не является причиной смерти.

**Тяжесть заболевания или состояния** — критерий, определяющий степень поражения органов и (или) систем организма человека либо нарушения их функций, обусловленные заболеванием или состоянием либо их осложнением.

**Уровень достоверности доказательств** — отражает степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным.

**Уровень убедительности рекомендаций** — отражает не только степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства, но и степень уверенности в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации.

**Функция органа, ткани, клетки или группы клеток** — составляющее физиологический процесс свойство, реализующее специфическое для соответствующей структурной единицы организма действие.

**Эпидемический порог** — количество или плотность восприимчивых лиц, необходимые для возникновения эпидемии.



# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

**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.

**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].

## 1.2 Этиология и патогенез

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 табл. 1.

Таблица 1 — 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  $6 \times 10^6$  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 (табл. 2).

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

Таблица 2 — Функции белков вируса гриппа и факторы патогенности

Белок	Функции и факторы патогенности
HA	Адсорбция, проникновение в клетку и раздевание вируса. Изменения в сайте расщепления обуславливают изменение тропизма вируса и скорости инфекционной активации.
NA	Инвазия в слизистые оболочки дыхательных путей и отделение почкующихся вирионов от клеточных рецепторов с последующей диссеминацией. Активирует расщепления HA. Изменения в структуре NA способствуют выработке резистентности к ингибиторам нейраминидазы.
M1	Импорт ядерного РНП, участвует в сборке вирусных частиц.
M2	Его тетрамеры образуют ионные каналы. Изменения в структуре этого белка приводят к изменениям активности ионного канала, резистентности к амантадину. Действует на клеточные ионные каналы, что приводит к развитию отека тканей легких.
NP	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 полимеразми. Является частью транскрипционного комплекса; обеспечивает ядерный/цитоплазматический транспорт vРНК. Ответственен за видовую температурную адаптацию вирусов.
PA	Эндонуклеаза расщепляет клеточные мРНК, кэпированные фрагменты которых затем используются в качестве затравок в синтезе вирусных мРНК. Участвует в протеолизе вирусных и клеточных белков.
PB1	РНК–зависимая РНК–полимераза участвует в синтез вирусных РНК.
PB2	Участвует в синтез вирусных РНК. Усиливает активности полимеразы при высокой температуре.
NS1	Образует димер, который ингибирует экспорт поли–А–содержащих мРНК из ядра, контролируя тем самым экспрессию клеточных генов. Способствует усилению супрессии иммунной системы и противовирусной защиты, за счет антиинтерфероновой активности. Кроме того, NS1, 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. 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 A(H1N1)pdm09 из вирусов H1N1, H1N2, H3N2 птиц, свиней и человека.

### **1.3 Эпидемиология**

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 H5N1, H7N7 и H7N9, а мировое сообщество находится в ожидании возможного появления нового вируса гриппа, чрезвычайно опасного для человека, против которого вакцинных препаратов пока не создано.

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 непрямых 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.

Заболееваемость 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 Всемирной организации здравоохранения (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.

По данным ФГБУ «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. 3). 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 3 — 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
<b>2009-2010</b>	77,9	75,8	45,2	7,6	1,7
<b>2010-2011</b>	64,0	63,8	32,9	6,4	1,9
<b>2011-2012</b>	61,1	64,4	28,3	4,3	1,6
<b>2012-2013</b>	74,6	75,0	35,4	6,1	2,5
<b>2013-2014</b>	67,0	66,5	29,3	4,5	1,8

<b>2014-2015</b>	72,0	72,5	36,3	5,7	2,7
<b>2015-2016</b>	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)рdm09. [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 табл. 4 представлены данные о случаях заболеваний, требующих госпитализации, проведения интенсивной терапии, а также закончившихся смертью, среди различных групп больных гриппом А(Н1N1)рdm09 [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 4 — Процент случаев заболевания в пандемию 2009г., требующих госпитализации, проведения интенсивной терапии, а также закончившихся смертью, среди различных групп больных гриппом А(Н1N1)рdm09

<b>Факторы риска</b>	<b>Госпитализация</b>	<b>Проведение интенсивной терапии</b>	<b>Летальность</b>
----------------------	-----------------------	---------------------------------------	--------------------

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

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. 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.



#### **1.4 Кодирование по МКБ-10**

**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.

#### **1.5 Классификация**

##### **1.5.1 По типу вирусов (возбудителя заболевания):**

- Грипп А (А/Н1N1), (А/Н3N2) и др.;
- Грипп В (Ямагатская и Викторианская линии);
- Грипп С.

##### **1.5.2 По форме (степени) тяжести заболевания:**

- Легкая;
- Среднетяжелая;
- Тяжелая.

##### **1.5.3 По характеру течения:**

- Гладкое (неосложненное);
- Негладкое (осложненное).

##### **1.5.4 По наличию симптомов:**

- Типичный;
- Атипичный (бессимптомный).

##### **1.5.5 По локализации поражения (топическим признакам):**

- Острый ринит;
- Острый фарингит;
- Острый трахеит;
- Острый ларингит;
- Острый бронхит;
- Сочетания анатомических локализаций.

*Комментарии: Критерии степени тяжести гриппа и ОРВИ (оцениваются по выраженности симптомов интоксикации):*

- *Легкая степень* — повышение температуры тела не более 38°C; умеренная головная боль; пульс менее 90 уд/мин; систолическое артериальное давление 115 – 120 мм рт. ст.; частота дыхания менее 24 в 1 мин.;

- *Средняя степень* — температура тела в пределах 38,1–40°C; выраженная головная боль; гиперестезия; пульс 90 – 120 уд/мин; систолическое артериальное давление менее 110 мм рт.ст.; частота дыхания более 24 в 1 мин.;

- *Тяжелая степень* — острейшее начало, высокая температура (более 40°C) с резко выраженными симптомами интоксикации (сильной головной болью, ломотой во всем теле, бессонницей, бредом, анорексией, тошнотой, рвотой, менингеальными симптомами, иногда энцефалитическим синдромом); пульс более 120 уд/мин, слабого наполнения, нередко аритмия; систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст.; тоны сердца глухие; частота дыхания более 28 в 1 мин.;

- *Очень тяжелая степень* — молниеносное течение с бурно развивающимися симптомами интоксикации, с возможным развитием ДВС-синдрома.

## **2. Диагностика**

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- Рекомендовано уточнить наличие предшествующего заболеванию контакта с больным гриппом, а также посещения территорий, неблагополучных в эпидемиологическом отношении по гриппу [24, 97-201, 103-108, 214-220].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

*Комментарии:* длительность инкубационного периода при гриппе колеблется от нескольких часов до 7 дней, чаще всего она составляет 1–4 дня [24]. 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.

- Рекомендовано уточнить проводилась ли пациенту вакцинопрофилактика гриппа [214-220].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b).**

- Рекомендовано уточнить наличие и сроки развития лихорадки и проявлений катарального синдрома заболевания [25-29, 50-52, 77-88, 214-220].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b).**

*Комментарии:* уточняют наличие жалоб на повышение температуры, интоксикацию (слабость, снижение аппетита), ломоту в мышцах и суставах, боль при движении глазных яблок, катаральные явления (насморк, боли в горле, кашель, царапающие боли за грудиной). 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]. Внезапное повышение температуры и кашель являются наиболее важными предикторами неосложненного течения гриппа у взрослых [50-52]. 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]. У пожилых людей грипп может протекать без лихорадки [77-81].

- Рекомендовано уточнить принимал ли пациент до обращения за медицинской помощью противовирусные препараты [214-220].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b).**

- Рекомендовано уточнить наличие у пациента сопутствующих хронических заболеваний или иных состояний (беременность) [19, 37, 41-49, 54, 73, 74-76].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b).**

*Комментарии:* 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]. Грипп вызывает обострение хронических заболеваний легких, в первую очередь таких как хроническая обструктивная болезнь

легких и бронхиальная астма [54, 73, 74-76]. 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:

- Беременные женщины, больные гриппом требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные;
- Наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в третьем триместре беременности;
- Более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в третьем триместре заболевания) требуют проведения интенсивной терапии;
- Показатель летальности от гриппа среди пациенток в третьем триместре беременности максимален и достигает 16,9%, а уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6%;
- Преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются в 3 раза чаще;
- 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 сосудистой 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].

## **2.2 Физикальное обследование**

- Рекомендовано проведение общего осмотра пациента [214-220].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b).**

*Комментарий:* при внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов и видимых слизистых оболочек (гиперемия, сухость, инъекция сосудов склер), обращают внимание на наличие и характер одышки, дистанционных хрипов.

- Рекомендовано проведение оценки жизненно-важных показателей – частоты дыхательных движений (ЧДД), артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), выполнение термометрии [214-220].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2a).**

*Комментарий:* оценка жизненно важных показателей проводится для определения степени тяжести заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний.

- Рекомендовано проведение пальпации лимфоузлов, оценки ригидность грудной клетки, определения наличие голосового дрожания [214-220].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b).**

- Рекомендовано проведение перкуссии и аускультации легких и сердца [214-220].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b).**

*Комментарий:* перкуссию применяют для выявления патологических изменений в легочной ткани и плевральных полостях (сравнительная перкуссия), а также для определения границ легких и сердца (топографическая перкуссия); при аускультации легких оценивают: типы дыхания, побочные дыхательные шумы (сухие и влажные хрипы, крепитация, шум трения плевры).

### **2.3 Лабораторная диагностика**

- Рекомендовано проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы [214, 215, 218].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

*Комментарии:* выполняется при средне-тяжелом, тяжелом и осложненном течении заболевания для определения степени тяжести заболевания. При неосложненном течении гриппа характерны нормоцитоз или лейкопения, нейтропения, эозинопения, относительный лимфо- и моноцитоз. При бактериальных осложнениях (пневмония, синусит и т.д.) в крови нарастает лейкоцитоз, палочкоядерный нейтрофилез, увеличивается скорость оседания эритроцитов (СОЭ). При геморрагическом синдроме увеличивается время кровотечения. При интерстициальном вирусном поражении легких характерны лейкопения, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, анемия и тромбоцитопения.

- Рекомендовано проведение биохимического анализа крови с определением уровней мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина, глюкозы [214, 215, 218].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).**

- Рекомендовано проведение общего анализа мочи [214, 215].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)**

*Комментарии:* при неосложненном течении гриппа патологических изменений нет; при выраженной лихорадке, интоксикационном синдроме – увеличение плотности мочи, невыраженные лейкоцитурия, протеинурия, цилиндрурия, носящие транзиторный характер, исчезают при нормализации температуры тела и купировании проявлений общей инфекционной интоксикации.

- Рекомендовано проведение забор биологического материала со слизистых верхних дыхательных путей [117-123, 221-228].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1b).**

*Комментарии:* 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]. Образцы мазков следует отбирать при помощи палочки с тампоном из нижней носовой раковины каждой ноздри при глубоком введении, поворачивая палочку круговыми движениями. Затем необходимо поместить ее в специальную пробирку с транспортной средой, убедиться, что ватный тампон полностью погружен в среду. Пробирки для сбора мазков должны содержать от 1,0 до 3,0 мл среды для транспортировки вируса. Примерный состав транспортной среды для изоляции вируса и постановки полимеразной цепной реакции (ПЦР): на 450 мл питательной среды 199, белковый стабилизатор — 0,5–1,0 % бычьего сывороточного альбумина; антибиотики, препятствующие размножению бактерий — 1,0 мл гентамицина. Для выполнения только ПЦР можно использовать стерильный физиологический раствор в объеме 0,5–1,0 мл / пробирку. Может использоваться универсальная транспортная среда. Все образцы, взятые из дыхательных путей, следует хранить при температуре + 4 °С не более 24 часов. При коротком периоде хранения (1–2 недели) образцы необходимо заморозить при минус 20 °С, а более длительном – при минус 70 °С. Клинические образцы должны перевозиться квалифицированным персоналом в сухом льду в соответствующей упаковке.

- Для выявления вирусов гриппа в биологических материалах, полученных от больного, рекомендовано проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР в режиме реального времени [124-130].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1а).**

**Комментарии:** В настоящее время ПЦР является наиболее чувствительным и специфичным методом диагностики гриппа, с получением результатов в течение 4–6 часов 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.

- Для выявления вирусов гриппа в биологических материалах, полученных от больного, рекомендовано проведение иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) [121].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b)**

*Комментарии:* Метод ИФА является достаточно широко распространенным в реальной клинической практике, обладает приемлемой чувствительностью и высокой специфичностью для диагностики гриппа, однако требует соблюдения технологии сбора биологического материала (образцы должны включать клетки эпителия дыхательных путей), наличия флуоресцентного микроскопа и хорошо обученного персонала. Окрашивание антител по методу прямой или непрямой флуоресценции используется для выявления антигенов вируса гриппа и часто применяется как скрининговый тест.

- Для выявления вирусов гриппа в биологических материалах, полученных от больного, рекомендовано проведение экспресс-тестов [121, 127, 128, 131, 132].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b)**

*Комментарии:* 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 иммунофлуоресценции и коммерческих экспресс-тестов, проверка с RT-PCR и / или изоляцией вирусной культуры следует рассматривать для подтверждения отрицательных результатов теста. Ни экспресс тесты на антиген, ни ИФА не позволяют определить подтип вируса гриппа.

- Рекомендовано проведение бактериологического исследования мокроты и крови [214, 215].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)**

*Комментарий:* Бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование мокроты выполняют для выявления бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами, с выявлением возбудителей и их чувствительности к антибиотикам. Обязательное бактериологическое исследование мокроты и крови необходимо проводить перед началом антибактериальной терапии.

- Рекомендовано определение газового состава артериальной крови при дыхательной недостаточности: определение парциального давления кислорода ( $P_{aO_2}$ ), углекислого газа ( $P_{aCO_2}$ ), рН, содержания кислорода ( $O_2CT$ ), насыщения кислородом ( $SaO_2$ ), концентрации  $HCO_3$  [214, 215, 229, 230].



**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2b)**

*Комментарий:* при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания.

- Рекомендовано исследование системы гемостаза при геморрагическом синдроме: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время по Квику, тромбиновое время и/или фибриноген [214, 215]

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)**

*Комментарий:* при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания.

- Рекомендовано исследование электролитного состава крови (натрий, калий, кальций, магний, неорганический фосфор, хлориды).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)**

*Комментарий:* при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания.

#### **2.4 Инструментальная диагностика**

- Рекомендовано проведение пульсоксиметрии [214, 215, 229].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)**

*Комментарий:* ранняя диагностика респираторных нарушений.

- Рекомендовано проведение электрокардиографического исследования (ЭКГ).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарий:* выполняется пациентам при наличии аускультативных изменений в сердце для уточнения нарушения функции проведения и трофики ткани сердца. ЭКГ выявляет характерные для токсикоза изменения: снижение и зазубренность зубца Р, снижение зубца Т в разных отведениях, относительное удлинение интервала Q-T, удлинение интервала P-Q. Изменения нестойкие и проходят в течение 1 – 2 недель.

- Рекомендовано выполнение рентгенографии органов грудной клетки [214, 215, 229, 230].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2a).**

*Комментарий:* рентгенографическое исследование органов грудной клетки показано при явлениях бронхита (для исключения очаговой пневмонии) и наличии физикальных признаков поражения легочной ткани (верификация пневмонии). Может

быть выявлено усиление легочного рисунка, уплотнение бронхов. Рентгенологические признаки пневмонии зависят от типа возбудителя пневмонии.

- Рекомендовано выполнение рентгенографии придаточных пазух носа [214, 215, 229, 230].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

*Комментарий:* выполняется пациентам с клиническими признаками синусита.

- Рекомендовано выполнение люмбальной пункции с последующим микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости (СМЖ), подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

*Комментарий:* исследование СМЖ показано при явлениях менингизма. В последнем случае патологических изменений ликвора не обнаруживается. Необходимо помнить, что вирусы гриппа не обладают тропизмом к нервной ткани, менингеальная и даже энцефалитическая симптоматика носит дисциркуляторный и гипоксический генез, а все патологические изменения ликвора при гриппе или после него носят вторичный характер, например, при аутоиммунных поражениях нервной ткани (менингит, менингоэнцефалит, полирадикулонейропатия, синдром Гийена-Барре).

## **2.5 Иная диагностика**

- Рекомендовано консультирование смежных специалистов в случаях подозрения на осложнения: врача-невролога (при явлениях менингоэнцефалита), врача-пульмонолога (при наличии признаков пневмонии), врача-гематолога (при выраженных гематологических изменениях и геморрагическом синдроме), врача-кардиолога (при присоединении симптомов миокардита, острой сердечно-сосудистой недостаточности), врача-акушера-гинеколога (при развитии гриппа на фоне беременности).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)**

- При наличии неотложных состояний рекомендуется консультация врача-анестезиолога-реаниматолога для определений показаний к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)**

## **2.6 Дифференциальная диагностика**

Дифференциальную диагностику гриппа необходимо проводить с ОРВИ другой этиологии, с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), вызванными бактериями, микоплазмами и хламидиями.

## **3. Лечение**

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.

### **Показания для госпитализации [229, 230]:**

- Тяжелое состояние больного, обусловленное интоксикацией (гипертермия, геморрагический синдром, спутанность сознания, менингизм, бред, гипоксия, нарушение ритма сердечных сокращений, бледность кожи, уменьшение диуреза, тошнота, рвота);
- Осложненные формы гриппа (наличие симптомов дыхательной недостаточности и/или отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, острый отечный ларингит, пневмония, острое воспаление придаточных пазух носа);
- Больные из группы риска неблагоприятного развития болезни:
  - Беременные на любом сроке беременности и в послеродовой период;
  - Лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ);
  - Лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки, ИБС с признаками сердечной недостаточности);
  - Лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2-3 степени);
  - Лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием, либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными иммунодефицитными состояниями вследствие приема иммуносупрессорных медикаментов или злокачественных новообразований.
- Лица в возрасте 65 лет и старше;
- Пациенты из географически удаленных районов.

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

- 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; гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра.

- 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);

- 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);

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

Информация, касающаяся доз, показаний к применению и способов применения лекарственных средств, содержащаяся в данных рекомендациях, может отличаться от информации, указанной в инструкции по их медицинскому применению. Для получения полной информации о применении того или иного препарата следует внимательно ознакомиться с вложенной в упаковку аннотацией, составленной производителем. Персональная ответственность за интерпретацию и использование настоящих рекомендаций лежит на лечащем враче.

### **3.1 Консервативное лечение**

#### **3.1.1 Лечение легких и среднетяжелых неосложненных форм гриппа в амбулаторных условиях**

- Рекомендовано использование ингибиторов нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В препаратов осельтамивир\*\* или занамивира [139-156].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1a).**

*Комментарии:* ингибиторы нейраминидазы высокоэффективны при назначении их в первые 36 часов заболевания [139]. Осельтамивир\*\* применяется перорально по 75 мг два раза в сутки (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней. Занамивир применяется

ингаляционно через дискхалтер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней. Данный препарат требует осторожного применения у пациентов с бронхоспазмом. Известно, что устойчивость вирусов гриппа к ингибиторам нейраминидазы возникает путем одноступенчатых мутаций. Появление устойчивых к осельтамивиру 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 установлено, что устойчивость к осельтамивиру 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 осельтамивира 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 осельтамивиру вариант был 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 2009 г. и циркулирующие до настоящего времени, демонстрируют высокую чувствительность к ингибиторам нейраминидазы (занамивиру и осельтамивиру) [153].

- Рекомендовано использование ингибиторов слияния (фузии) препарата умифеновир\*\* [139, 157-166].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1b).**

**Комментарии:** умифеновир\*\* обладает широким спектром противовирусного действия, в том числе в отношении осельтамивир устойчивых штаммов вируса гриппа. Умифеновир\*\* применяется перорально по 200 мг каждые 6 часов (4 раза в сутки — суточная доза 800 мг) в течение 5 дней.

- Рекомендовано использование препарата из группы азоло-азинов метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия [178, 179].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии:** метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия применяется перорально по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день (суточная доза - 750 мг) в течение 5 дней.

- Рекомендовано использование имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты\*\* [167-175].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2а).**

**Комментарии:** *имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты\*\* эффективен в отношении вирусов гриппа типа А: А(Н1N1), в т.ч. А(Н1N1)рdm09, А(Н3N2), А(Н5N1) и типа В. Противопоказан при повышенной чувствительности к любому компоненту препарата, дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременности и в период грудного вскармливания. Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты\*\* применяется перорально по 90 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней.*

- Рекомендовано использование препаратов интерферона альфа и гамма [180-188].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии:** *рекомбинантный интерферон гамма применяется 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. Рекомбинантный интерферон альфа-2b применяется 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 рекомбинантным 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.*

- Рекомендовано использование индукторов интерферона препаратов меглюмина акридонатацетат\*\*, Тилорон и Кагоцел\*\* [189-213].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии:** *меглюмина акридонатацетат\*\* применяется перорально по 450-600 мг (3-4 таблетки) 1 раз в сутки за 30 минут до еды на 1, 2, 4, 6 и 8-е сутки (курс лечения - 20 таблеток). Тилорон применяется перорально по 125 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 125 мг в сутки через день (курсовая доза 750 мг). Препарат Кагоцел\*\* применяется 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 дней (курсовая доза 216 мг, 18 табл.). Индукторы интерферона целесообразно назначать до 3 дня болезни или в течение 5-7 дней в период реконвалесценции.*

- При отсутствии эффекта от приема препаратов интерферона и индукторов интерферона в течение 24 часов рекомендовано назначение ингибиторов нейраминидазы или ингибиторов слияния (фузии).

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

- Рекомендуется проведение пероральной дезинтоксикационной терапии [214].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)**

*Комментарии:* Дезинтоксикационная терапия направлена на купирование синдрома интоксикации, ее объем зависит от степени тяжести пациента.

- Рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов [194-196].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

*Комментарии:* из группы НПВП рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих, как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Ибупрофен\*\* применяется перорально по 200–400 мг 3–4 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная суточная доза — 1200 мг). Целекоксиб применяется перорально по 100–200 мг 2 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг). Напроксен применяется перорально по 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная разовая доза — 500 мг, максимальная суточная — 1750 мг).

- В качестве дополнительных жаропонижающих средств рекомендовано использование препарата парацетамол\*\* [194-196].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

*Комментарии:* показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии (выше 38–38,5°C), выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. Парацетамол\*\* применяется перорально по 500–1000 мг до 4 раз в сутки (максимальная суточная — 4000 мг).

- Рекомендовано назначение антигистаминных препаратов [197-199].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** Хлоропирамин\*\* применяется перорально во время еды по 25 мг 3–4 раза в сутки (до 150 мг/сут); внутримышечно или внутривенно — 1–2 мл 2% раствора. Дифенгидрамин\*\* применяется перорально во время еды по 30–50 мг 1–3 раза в сутки; внутримышечно — 1–2 мл 1% раствора до 15 мл в сутки. Дезлоратадин\*\* применяется перорально, независимо от приема пищи, по 5 мг в сутки.

- Рекомендовано назначение отхаркивающих средств [214, 231].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).**

**Комментарии:** Отхаркивающие средства рекомендуются пациентам с влажным кашлем для разжижения и улучшения отхождения мокроты. Ацетилцистеин\*\* применяется перорально по 200 мг 2–3 раза в сутки после еды. Гвайфенезин применяется перорально по 200–400 мг (10–20 мл) 3–4 раза в сутки после еды. Бромгексин применяется перорально по 8 мг (1–2 таблетки) 3–4 раза в сутки. Амброксол\*\* применяется перорально по 30 мг 3 раза в сутки.

- Рекомендовано назначение противокашлевых средств [214, 231].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** Противокашлевые средства рекомендуются пациентам с сухим непродуктивным надсадным кашлем, значительно ухудшающим качество жизни пациента. Декстрометорфан входит в состав многокомпонентных препаратов. Бутамират применяется перорально по 15 мл 4 раза в сутки (сироп).

• Не рекомендовано одновременное применение отхаркивающих и противокашлевых средств.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** Одновременное применение отхаркивающих и противокашлевых средств за счет подавления кашлевого рефлекса может способствовать застою мокроты.

- Рекомендуется местное применение сосудосуживающих средств [214, 231].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** Показаниями для назначения сосудосуживающих препаратов являются: острый ринит, профилактика и лечение синуситов, евстахиитов, отитов. Нафазолин применяется интраназально (в каждый носовой ход) по 1–3 капли 0,05–0,1% раствора 3–4 раза в сутки. Ксилометазолин\*\* применяется интраназально (в каждый



носовой ход), по 2–3 капли 0,1% раствора или одно впрыскивание из распылителя в каждую ноздрю 4 раза в день. Оксиметазолин применяется 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.

### **3.1.2 Лечение тяжелых / осложненных форм гриппа в стационарных условиях**

- Рекомендовано использование ингибиторов нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В препаратов осельтамивир\*\* или занамивира [139-156].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1а).**

*Комментарии:* ингибиторы нейраминидазы высокоэффективны при назначении их в первые 36 часов заболевания [139]. Осельтамивир\*\* применяется перорально по 150 мг два раза в сутки (суточная доза 300 мг) в течение 5-10 дней. Занамивир применяется ингаляционно через дискхалтер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней. Данный препарат требует осторожного применения у пациентов с бронхоспазмом.

- Рекомендовано использование комбинаций противовирусных препаратов [139-156].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).**

*Комментарии:* осельтамивир\*\* применяется 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. Осельтамивир\*\* применяется перорально по 75–150 мг два раза в сутки (суточная доза 150 мг) в комбинации с имидазоллилэтанамидом пентандиовой кислоты\*\* — перорально по 90–180 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней.

- Рекомендовано использование препарата из группы азоло-азинов метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия [178, 179].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

*Комментарии:* метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия применяется перорально по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день (суточная доза — 750 мг) в течение 5-7 дней.

- Рекомендуются проведение дезинтоксикационной терапии [214, 231].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)**

**Комментарии:** Дезинтоксикационная терапия направлена на купирование синдрома интоксикации, ее объем зависит от степени тяжести пациента.

- Рекомендовано назначение нестероидных противовоспалительных препаратов [194-196].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии:** из группы НПВП рекомендуется назначение лекарственных форм, обладающих, как выраженным жаропонижающим, так и выраженным противовоспалительным действием. Ибупрофен\*\* применяется перорально по 200–400 мг 3–4 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная суточная доза — 1200 мг). Целекоксиб применяется перорально по 100–200 мг 2 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг). Напроксен применяется перорально по 250–500 мг 2 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная разовая доза — 500 мг, максимальная суточная — 1750 мг).

- В качестве дополнительных жаропонижающих средств рекомендовано использование препарата парацетамол\*\* [194-196].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии:** показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии (выше 38–38,5°C), выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. Парацетамол\*\* применяется перорально по 500–1000 мг до 4 раз в сутки (максимальная суточная — 4000 мг).

- Рекомендовано назначение антигистаминных препаратов [197-199].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** Хлоропирамин\*\* применяется перорально во время еды по 25 мг 3–4 раза в сутки (до 150 мг/сут); внутримышечно или внутривенно — 1–2 мл 2% раствора. Дифенгидрамин\*\* применяется перорально во время еды по 30–50 мг 1–3 раза в сутки; внутримышечно — 1–2 мл 1% раствора до 15 мл в сутки. Дезлоратадин\*\* применяется перорально, независимо от приема пищи, по 5 мг в сутки.

- Рекомендовано назначение отхаркивающих средств [214, 231].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** *Отхаркивающие средства рекомендуются пациентам с влажным кашлем для разжижения и улучшения отхождения мокроты. Ацетилцистеин\*\* применяется перорально по 200 мг 2–3 раза в сутки после еды. Гвайфенезин применяется перорально по 200–400 мг (10–20 мл) 3–4 раза в сутки после еды. Бромгексин применяется перорально по 8 мг (1–2 таблетки) 3–4 раза в сутки. Амброксол\*\* применяется перорально по 30 мг 3 раза в сутки.*

- Рекомендовано назначение противокашлевых средств [214, 231].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** *Противокашлевые средства рекомендуются пациентам с сухим непродуктивным надсадным кашлем, значительно ухудшающим качество жизни пациента. Декстрометорфан входит в состав многокомпонентных препаратов. Бутамират применяется перорально по 15 мл 4 раза в сутки (сироп).*

• Не рекомендовано одновременное применение отхаркивающих и противокашлевых средств.

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** *Одновременное применение отхаркивающих и противокашлевых средств за счет подавления кашлевого рефлекса может способствовать застою мокроты.*

- Рекомендуется местное применение сосудосуживающих средств [214, 231].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** *Показаниями для назначения сосудосуживающих препаратов являются: острый ринит, профилактика и лечение синуситов, евстахиитов, отитов. Нафазолин применяется интраназально (в каждый носовой ход) по 1–3 капли 0,05–0,1% раствора 3–4 раза в сутки. Ксилометазолин\*\* применяется интраназально (в каждый носовой ход), по 2–3 капли 0,1% раствора или одно впрыскивание из распылителя в каждую ноздрю 4 раза в день. Оксиметазолин применяется 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.*

• При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии рекомендовано проведение антибактериальной терапии в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией [28, 33–40].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 3a).**

**Комментарии:** Вирусные инфекции сезонным гриппом и пандемии гриппа демонстрируют высокий риск развития бактериальных инфекций *Staphylococcus aureus*, которые могут протекать в тяжелой форме и носить быстро прогрессирующий характер. Главной причиной госпитализации больных, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm2009, 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 A(H1N1)pdm2009, 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 H1N1, помещенных в отделение интенсивной терапии в Новой Зеландии и Австралии, также диагностировалась вторичная бактериальная пневмония [38]. В случае использования антибиотиков, при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.

### **3.2 Хирургическое лечение**

Не проводится.

## **4. Реабилитация и диспансерное наблюдение**

### **4.1 Реабилитация**

- Рекомендовано применение иммуномодуляторов в период реконвалесценции.

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** рекомбинантный интерферон гамма применяется интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза — 4000 МЕ, суточная доза — 20000 МЕ) в течение 5–7 дней в период реконвалесценции. Рекомбинантный интерферон альфа-2b применяется 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 рекомбинантным интерфероном гамма — интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза — 4000 МЕ, суточная доза — 20000 МЕ) в течение 5–7 дней в период реконвалесценции. Меглюмина акридонacetat\*\* применяется перорально по 450-600 мг (3-4 таблетки) 1 раз в сутки за 30 минут до еды на 1, 2, 4, 6 и

8-е сутки (курс лечения - 20 таблеток). Тилорон применяется перорально по 125 мг 1 раз в сутки в первые 2 дня, затем по 125 мг в сутки через день (курсовая доза 750 мг). Препарат Кагоцел\*\* применяется 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 дней (курсовая доза 216 мг, 18 табл.). Индукторы интерферона назначаются в течение 5-7 дней в период реконвалесценции.

#### **4.2 Диспансерное ведение**

Не проводится.

### **5. Профилактика**

#### **5.1 Специфическая профилактика**

- Рекомендовано проведение вакцинации [232-247].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 1а).**

*Комментарий:* Вакцинации против гриппа в предэпидемический период в первую очередь подлежат лица, относящиеся к категории высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных осложнений при заболевании, к которым относятся:

- Лица старше 60 лет, прежде всего проживающие в учреждениях социального обеспечения;
- Лица, страдающие заболеваниями эндокринной системы (диабет), нарушениями обмена веществ (ожирение), болезнями системы кровообращения (ГБ, ИБС), хроническими заболеваниями дыхательной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма), хроническими заболеваниями печени и почек;
- Беременные женщины (только инактивированными вакцинами);
- Лица, часто болеющие острыми респираторными вирусными заболеваниями;
- Медицинские работники;
- Работники сферы обслуживания, транспорта, учебных заведений.

#### **5.2 Неспецифическая профилактика**

- Рекомендована экстренная профилактика, проводимая в начале эпидемического подъема заболеваемости или в эпидемическом очаге (внутриочаговая профилактика) с применением противовирусных химиопрепаратов (умифеновир\*\*), интерферонов и индукторов эндогенного интерферона [232-236].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).**

**Комментарии:** экстренная профилактика дает возможность осуществить защиту определенных групп населения в условиях начавшейся эпидемии или вспышки. Умифеновир\*\* при непосредственном контакте с больным гриппом и ОРВИ другой этиологии применяется перорально по 200 мг в сутки в течение 10–14 дней. Препараты рекомбинантного интерферона альфа применяются перорально по 500000 МЕ (1 капсула) в сутки, 2 раза в неделю в течение месяца. Рекомбинантный интерферон гамма применяется интраназально по 2–3 капли в каждый носовой ход через день в течение 10 дней (суточная доза — 4000–5000 МЕ). Меглюмина акридонацетат\*\* применяется 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. Тилорон применяется перорально по 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель (курсовая доза — 750 мг, 6 таблеток). Препарат Кагоцел\*\* в качестве средства профилактики гриппа и ОРВИ другой этиологии проводится 7-дневными циклами: два дня перорально по 24 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки, затем 5 дней перерыв и цикл повторяется снова.

- Рекомендована сезонная профилактика, проводимая в предэпидемический период, с применением иммунокорректирующих препаратов курсами разной продолжительности[232-236].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).**

**Комментарии:** Проведение сезонной профилактики предусматривает повышение резистентности организма к респираторным вирусам. Меглюмина акридонацетат\*\* применяется 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. Тилорон применяется перорально по 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель (курсовая доза — 750 мг, 6 таблеток). Препарат Кагоцел\*\* в качестве средства профилактики гриппа и ОРВИ другой этиологии проводится 7-дневными циклами: два дня перорально по 24 мг (2 таблетки) 1 раз в сутки, затем 5 дней перерыв и цикл повторяется снова. Лизаты бактерий механические применяются сублингвально по 7 мг (1 таблетка) в сутки в течение 10 дней, 20 дней перерыв, затем еще 10 дней по 1 таблетке в сутки.

- Рекомендованы санитарно-гигиенические и оздоровительные мероприятия.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

## Критерии оценки качества медицинской помощи

1.1.1. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при гриппе (коды по МКБ – 10: J10.1; J10.8; J11.1; J11.8)

№ п/п	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Выполнен осмотр врачом-инфекционистом не позднее 20 минут от момента поступления в стационар	1	A
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	2	B
3	Выполнено определение вируса гриппа методами иммуноферментного анализа и/или полимеразной цепной реакции не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	2	B
4	Проведена терапия противовирусными препаратами не позднее 24 часов от момента постановки диагноза	1	A
5	Проведена дезинтоксикационная терапия	2	B
6	Достигнута стойкая нормализация температуры на момент выписки из стационара в течение 72 часов	1	A

1.1.2. Критерии качества специализированной медицинской помощи взрослым при гриппе с пневмонией (коды по МКБ – 10: J10.0; J11.0)

№ п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнен осмотр врачом-инфекционистом не позднее 20 минут от момента поступления в стационар	Да / Нет
2	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да / Нет
3	Выполнено бактериологическое исследование мокроты с определением чувствительности возбудителя к антибиотикам и другим лекарственным препаратам	Да / Нет
4	Выполнено определение вируса гриппа методами иммуноферментного анализа и/или полимеразной цепной реакции не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да / Нет
5	Выполнена пульсоксиметрия не позднее 15 минут от момента поступления в стационар	Да / Нет
6	Выполнена рентгенография органов грудной клетки не позднее 1 часа от момента установки диагноза	Да / Нет
7	Проведена терапия противовирусными препаратами не позднее 24 часов от момента постановки диагноза	Да / Нет
8	Проведена терапия антибактериальными лекарственными	Да / Нет

	препаратами (при подтверждении бактериальной инфекции)	
9	Проведена дезинтоксикационная терапия	Да / Нет
10	Выполнено ингаляционное введение кислорода до достижения сатурации 92% и более (при сатурации менее 92%)	Да / Нет
11	Выполнена искусственная вентиляция легких (при сатурации менее 86% на фоне ингаляторного введения кислорода)	Да / Нет
12	Выполнено повторное бактериологическое исследование мокроты (при подтверждении бактериальной инфекции)	Да / Нет
13	Выполнена повторная рентгенография органов грудной клетки	Да / Нет
14	Достигнута стойкая нормализация температуры на момент выписки из стационара	Да / Нет

### Список литературы

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 inf luenza 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, Tonnellier 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?AlertNum00279>. 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 oseltamivirresistant 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 вируспецифического 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.Малышев, 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 (Н1N1)2009. Грипп А/Н1N1: 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 (Н1N1)v у белых мышей. Антибиотики и химиотерапия, 2010;55(5-6):24-31.

174. Vladimir V. Zarubaeв, 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- $\gamma$  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
207. Григорян С., Исаева Е., Бакалов В. и др. амиксин: индукция интерферонов- $\alpha$ , - $\beta$ , - $\gamma$  и - $\lambda$  в сыворотке крови и легочной ткани. *Фармакология*. 2015;3:28-34.
208. Будневский А.В. и др. Анализ комплаенса и эффективности профилактики острых респираторных инфекций у больных хронической обструктивной болезнью легких с применением тилорона. *Пульмонология*. 2016;26(2):201-207.
209. Волчек И.В. Профилактическая и лечебная эффективность амиксина при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях. *TERRA MEDICA*. 2003; 1 (29): 17–20.
210. Ершов Ф.И., Григорян С.С. Рекомендации по применению препарата Амиксин в клинической практике. Пособие для врачей. М., 2007.
211. Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Балаболкин И.И. Терапевтическая эффективность и безопасность Амиксина при гриппе и других респираторных вирусных инфекциях у детей. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 (19).

212. А.Е. Шульженко, И.Н. Зуйкова, А.В. Караулов, Р.В. Щубелко. Эффективность низкомолекулярного индуктора интерферона амиксина® в лечении и профилактике хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. Российский биотерапевтический журнал. 2016;15(2):66-75.
213. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А., Щелканов М.Ю., Исаева Е.И., Шестакова О.М. и др. Применение местной интерферонотерапии в комплексном лечении гриппа, осложнённого ангиной. В сб.: Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н., ред. Интерферон-2011. М., 2012. С. 174-81.
214. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. акад. РАМ Н.Д. Ющука, акад. РАЕН Ю.Я. Венгерова. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2010. –1047 с.
215. Lee N., Ison M. G. Diagnosis, management and outcomes of adults hospitalized with influenza. *Antivir. Ther.* 2012; 17: P.143-157.
216. Monto A.S., Gravenstein S., Elliott M., Colopy M., Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000; 160: P.3243-3247.
217. Cowling B.J., Chan K.H., Fang V.J. et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med.* 2010; 362: P.2175-1284.
218. Bautista E., Chotpitayasunondh T., Gao Z., et al. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362: P.1708-1719.
219. Сухорук А.А., Перадзе Х.Д., Хомченко И.В. Анализ эпидемиологических особенностей и клинической картины гриппа А/Н1N1/California в Санкт-Петербурге у взрослых. *Педиатр.* 2011; 2(2): С. 41-46.
220. Cao B., Li X.W., 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: P. 2507-2517.
221. Яцышина С.Б., Шипулин Г.А. Совершенствование лабораторной диагностики гриппа и ОРЗ. Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы гриппозной инфекции). *Фундаментальные и прикладные аспекты изучения.* 2008; 2: С. 43-48.
222. Яцышина С.Б., Миненко А.Н., Прадед М.Н. и др. Диагностика гриппа: новый вариант Н1N1 в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2009; 6: С.56-62.
223. 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: P.1387-1389.
224. Heikkinen T., Marttila J., Salmi A.A., Ruuskanen O. Nasal swab versus nasopharyngeal aspirate for isolation of respiratory viruses. *J Clin Microbiol.* 2002; 40: P.4337-4339.



225. Lambert S.B, Whiley D.M., O'Neill N.T. 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: P.e615-620.

226. Sung R.Y., Chan P.K., Choi K.C. et al. Comparative study of nasopharyngeal aspirate and nasal swab specimens for diagnosis of acute viral respiratory infection. *J Clin Microbiol*. 2008; 46: P.3073-3076.

227. Uyeki T.M. 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: P.164-177.

228. Robinson J.L., Lee B.E., Kothapalli S., Craig W.R., Fox J.D. Use of throat swab or saliva specimens for detection of respiratory viruses in children. *Clin Infect Dis*. 2008; 46: P.e61.

229. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Осипова Г.Л., Самсонова М.В. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. *Пульмонология*. 2014;5: С. 11-19.

230. Рахманова А.Г., Полушин Ю.С., Яковлев А.А. и др. Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы СПб ГУЗ Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина). СПб, 2009. – 45с.

231. Малышев Н.А., Эсауленко Е.В., Яковлев А.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов). *Современная медицина*; 2015: С. 2-56.

232. 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.

233. Wilde J.A., McMillan J.A., Serwint J. et al. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. *JAMA*. 1999;281: P908-913.

234. Campbell D.S., Rumley M.H. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med*. 1997;39: P.408-414.

235. Nichol K.L., Lind A., Margolis K.L. et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults. *N Engl J Med*. 1995;333: P.889-893.

236. Potter J., Stott D.J., Roberts M.A. et al. Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients. *J Infect Dis* 1997;175: P.1-6.

237. Carman W.F., Elder A.G., Wallace L.A. et al. Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355: P.93-97.

238. Kunzel W., Glathe H., Engelmann H. et al. Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. *Vaccine* 1996;14: P.1108-1110.

239. Nichol K.L., Margolis K.L., Lind A. et al. Side effects associated with influenza vaccination in healthy working adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1996;156: P.1546-1550.

240. Scheifele D.W., Bjornson G., Johnson J. Evaluation of adverse events after influenza vaccination in hospital personnel. *Can Med Assoc J.* 1990;142: P.127-130.

241. Ельшина Г.А., Тиньков А.Н., Борщук Е.А. и др. Эпидемиологическая и экономическая эффективность вакцинации против гриппа взрослого работоспособного населения вакциной Инфлювак. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2007; 2(33): С.47-53.

242. Костинов М.П., Ерофеева М.К., Харит С.М. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов. *TERRA MEDICA.* 2011; 3(2): С. 7-11.

243. Duque J., Gaga S., Clark D. et al. Knowledge, attitudes and practices of South African healthcare workers regarding the prevention and treatment of influenza among HIV-infected individuals. *PLoS One.* 2017;12(3):P. e0173983.

244. Hodgson D., Baguelin M., van Leeuwen E. et al. Effect of mass paediatric influenza vaccination on existing influenza vaccination programmes in England and Wales: a modelling and cost-effectiveness analysis. *Lancet Public Health.* 2017; 2(2): P.e74-e81.

245. Coghlan B., Carlson S., Leder K., Dalton C., Cheng A.C. Timing of influenza vaccination in an Australian community-based surveillance system, 2010-2014. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2016; 40(3): P.E347-E350.

246. Chao A.S., Chang Y.L., Chao A. et al. Seropositivity of influenza A H1N1 in mothers and infants following maternal vaccination with trivalent seasonal influenza vaccine after the 2009 pandemic. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(1):P.37-40.

247. Simpson C.R., Lone N.I., Kavanagh K. et al. Evaluating the effectiveness, impact and safety of live attenuated and seasonal inactivated influenza vaccination: protocol for the Seasonal Influenza Vaccination Effectiveness II (SIVE II) study. *BMJ Open.* 2017;7(2): P. e014200.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы**

**Арутюнов Григорий Павлович** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней РНИМУ им. Н.И. Пирогова;

**Ершов Феликс Иванович** - Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела интерферонов и лаборатории интерфероногенеза ФБУН Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи

**Карпова Людмила Серафимовна** — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии гриппа и ОРЗ ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России;

**Малеев Виктор Васильевич** — Академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и клинической работе ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора;

**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»;

**Сологуб Тамара Васильевна** — заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор, советник директора ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России;

**Соминина Анна Адольфовна** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела биотехнологии ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России;

**Селькова Евгения Петровна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии ММА им. И.П.Сеченова, главный эпидемиолог МЗ СР РФ в Центральном Федеральном округе.

**Тихонова Елена Петровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого;

**Токин Иван Иванович** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России;

**Фазылов Вильдан Хайрулаевич** — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУВО «Казанского государственного медицинского университета»;

**Цветков Валерий Владимирович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России;

**Цыбалова Людмила Марковна** — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России.

**Учреждения-разработчики:**

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, ФБУН Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи, ФБУН Центральный НИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И.Вернадского».

Конфликт интересов отсутствует.

**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врач-инфекционист;
2. Врач-терапевт;
3. Врач общей практики;
4. Студенты медицинских ВУЗов, ординаторы, аспиранты;
5. Врач-анестезиолог-реаниматолог;
6. Врач-бактериолог;
7. Врач-вирусолог;
8. Врач-дезинфектолог;
9. Врач здравпункта;
10. Врач клинической лабораторной диагностики;
11. Врач-клинический фармаколог;
12. Врач-лаборант;
13. Врач-невролог;
14. Врач-паразитолог;

15. Врач по медицинской профилактике;
16. Врач по медицинской реабилитации;
17. Врач приемного отделения;
18. Врач-эпидемиолог.

#### **Методы, использованные для сбора / селекции доказательств**

- Поиск в электронных базах данных.

#### **Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств**

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

#### **Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств**

- Консенсус экспертов;
- Оценка уровня доказательств в соответствии с рейтинговой схемой (таблица А21).

#### **Методы, использованные для анализа доказательств**

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

#### **Описание методов, использованных для анализа доказательств**

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

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.

#### **Методы, использованные для формулирования рекомендаций**

- Консенсус экспертов;

- Оценка силы рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (таблица A22).

### **Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs)**

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

#### **Метод валидации рекомендаций**

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Таблица A21 — Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

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

#### **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 А22 — Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

<b>Сила</b>	<b>Описание</b>
<b>A</b>	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>B</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+
<b>C</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 2++
<b>D</b>	Доказательства уровня 3 или 4. Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

### **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.

### **Порядок обновления клинических рекомендаций**

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

### **Приложение А3. Связанные документы**

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724);

2. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010 г. N 326-ФЗ "Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»;

3. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012 года N 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым больным с инфекционными заболеваниями», зарегистрирован в Минюсте РФ 4 апреля 2012 г., регистрационный №23726;

4. Приказ Минздравсоцразвития России №1664н от 27 декабря 2011 г. «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», зарегистрирован в Минюсте 24 января 2012, регистрационный № 23010;

5. Приказ Минздравсоцразвития России от 23 июля 2010 г. № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих», раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения», зарегистрирован в Минюсте РФ 25 августа 2010 г., регистрационный №18247;

6. Приказ Минздрава России от 12.08. 2013 г. № 565 «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи»;

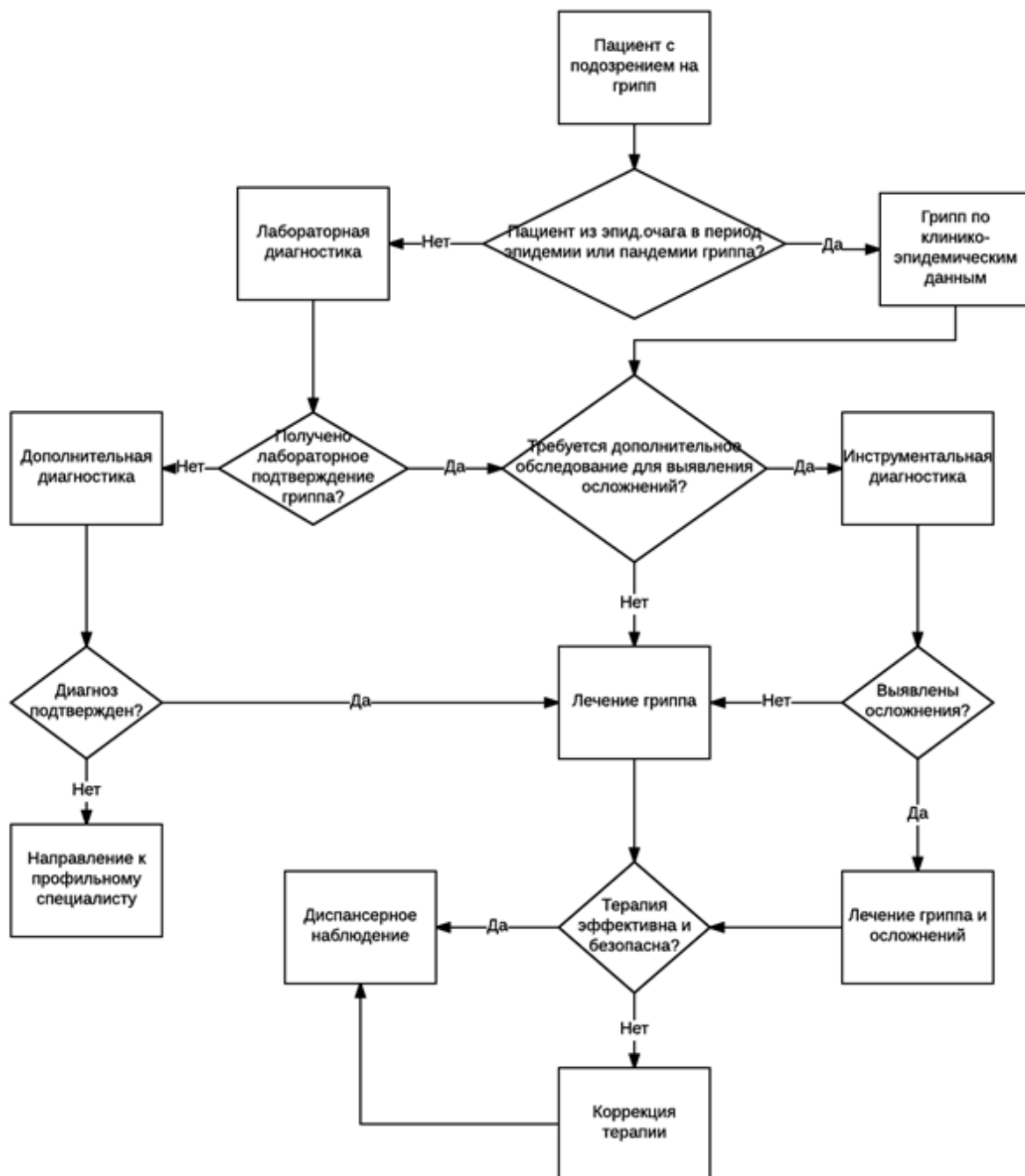
7. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 г. № 724н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 04.06.2013 № 28644);

8. Приказ Минздрава РФ от 09.11.2012 г. № 842н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при гриппе тяжелой степени тяжести» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 21.03.2013 № 27827);

9. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» СП 3.1.2.3117-13.Постановление от 18 ноября 2013 г. N 63.



## Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента



## **Приложение В. Информация для пациента**

Грипп — это острое инфекционное заболевание, которое характеризуется выраженным токсикозом, катаральными явлениями и поражением трахеи. Грипп, симптомы которого возникают у людей вне зависимости от их возраста и пола, ежегодно проявляется в виде эпидемии, чаще в холодное время года, при этом поражается примерно 15% населения планеты.

Грипп издавна известен человечеству. Его первая эпидемия была в 1580 году. В те времена люди ничего не знали о природе этой болезни. Пандемия респираторного заболевания в 1918–1920 гг. получила название «испанка», но это была именно эпидемия тяжелого гриппа. При этом отмечалась невероятная смертность – молниеносно даже у молодых людей возникала пневмония и отек легких.

Вирусная природа гриппа только в 1933 году была установлена в Англии Эндрюсом, Смитом и Лейдлоу, выделившими специфический вирус, оказывающий воздействие на дыхательные пути хомячков, которых заражали смывом из носоглотки пациентов с гриппом. Возбудитель был назван вирус гриппа А. Затем в 1940 году Мэджил и Френсис выделили вирус типа В, в 1947 году Тейлор открыл еще один вариант – вирус гриппа типа С.

Источник гриппозной инфекции – исключительно больной человек со стертыми или явными формами болезни. Путь передачи – воздушно-капельный. Максимально заразным пациент является в первые дни заболевания, когда вирус с капельками слизи во время чихания и кашля начинает выделяться во внешнюю среду. При неосложненном течении болезни выделение вируса прекращается примерно на 5-6 день от ее начала. В случае пневмонии, которая может осложнять течение гриппа, вирус в организме можно обнаружить на протяжении двух-трех недель от начала заболевания.

Повышается заболеваемость, и случаются вспышки гриппа в холодное время года. Каждые 2–3 года возможна эпидемия, которую вызывает вирус гриппа типа А, она имеет взрывной характер (за 1–1,5 месяца может переболеть 20–50% населения). Эпидемия гриппа типа В характеризуется более медленным распространением, она длится примерно 2–3 месяца.

Длительность инкубационного примерно 1–2 дня (возможно от нескольких часов до 5 дней). Далее следует период острых клинических проявлений заболевания. Тяжесть неосложненной болезни определяется продолжительностью и выраженностью интоксикации.

Интоксикационный синдром при гриппе является ведущим, выражен он уже с первых часов с момента начала проявления заболевания. Во всех случаях грипп имеет

острое начало. Первым его признаком является повышение температуры тела – от незначительной или субфебрильной и до достижения максимальных показателей. За несколько часов температура становится очень высокой, ее сопровождает озноб.

Ведущим признаком интоксикации и одним из первых симптомов гриппа является головная боль. Ее локализация — лобная область, особенно в надглазничной области, около надбровных дуг, иногда за глазами орбитами, она способна усиливаться при движениях глазных яблок. Головная боль у пожилых людей чаще характеризуется распространенностью. Выраженность головной боли самая различная. При тяжелом течении гриппа головная боль может сочетаться с многократной рвотой, нарушением сна, галлюцинациями, симптомами поражения нервной системы.

Наиболее частыми симптомами гриппа являются разбитость, чувство недомогания, общая слабость, повышенное потоотделение. Повышается чувствительность к резким звукам, яркому свету, холоду. Пациент чаще всего в сознании, но может бредить.

Частый симптом заболевания — суставные и мышечные боли, а также ломота во всем теле. Характерен внешний вид пациента: одутловатое, покрасневшее лицо.

Катаральный синдром при гриппозной инфекции чаще всего выражен слабо или вообще отсутствует. Его длительность — 7–10 дней. Наиболее долго может сохраняться кашель. Типичным для гриппа является трахеобронхит. Он проявляется болью или саднением за грудиной, сухим мучительным кашлем.

Если грипп имеет не осложненное течение, лихорадка может длиться 2–4 дня, и заболевание заканчивается через 5–10 дней. После заболевания на протяжении 2–3 недель возможна постинфекционная астения, которая проявляется общей слабостью, нарушением сна, повышенной утомляемостью, раздражительностью, головной болью и другими симптомами.

Помните, что симптомы гриппа не так уж и безобидны, как кажется на первый взгляд. Поэтому при этом заболевании важно не заниматься самолечением, а обратиться к врачу и выполнять все его назначения. Тогда с большой вероятностью заболевание пройдет без осложнений.

## **Приложение Г1. Осложнения гриппа**

Осложнения при гриппе возникают у 10-15% (по некоторым данным, до 30% среди госпитализированных) больных, чаще в группе риска, к которой относятся:

- Пожилые люди старше 65 лет;
- Беременные;
- Пациенты с бронхиальной астмой и др. хроническими заболеваниями легких, сердечнососудистой, нервной и эндокринной систем, метаболическим синдромом, болезнями печени и почек;
- Иммунокомпроментированные лица;
- Взрослые, длительно применявшие аспирин.

Осложнения могут сформироваться на любом этапе инфекции. Наиболее тяжелыми из осложнений является токсикоз (септикоподобный синдром) с системной воспалительной реакцией и пантропизмом (генерализацией процесса и полиорганными поражениями).

**Осложнения, связанные с прямым действием возбудителей на респираторные ткани:**

- Вирусное поражение легких. Состояние обусловлено распространенным воспалительным процессом в нижних отделах дыхательных путей. Клинически проявляется (на фоне течения гриппозной инфекции) дыхательной недостаточностью и возможным развитием ОРДС.

**Осложнения, связанные с действием вируса на эндотелий сосудов:**

- Синдром Уотерхауза–Фридериксена (острая надпочечниковая недостаточность, адrenaловый геморрагический синдром): на фоне клинической симптоматики гриппа развивается молниеносная пурпура вследствие кровоизлияния в кору надпочечников с последующим возникновением кровоизлияний в различные органы. Это наиболее злокачественный вариант токсикоза. При нарастающей температуре тела и не резко выраженных неврологических расстройствах отмечается резкая бледность с появлением на коже живота, грудной клетки геморрагической сыпи с последующим развитием сосудистого коллапса (уровень АД катастрофически снижается, тахикардия до 240 сокращений в 1 мин, гипертермия сменяется гипотермией, быстро наступает кома).

- ДВС синдром — синдром поражение системы микроциркуляции. Развивается при генерализованном вовлечении в процесс стенок сосудов и/или первичного воздействия на тромбоциты вследствие чрезмерной активации тромбопластинообразования с потреблением тромбоцитов, плазменных факторов свертывания крови, патологического фибринолиза с исходом в тромбозы и кровотечения.

- Инфекционно-токсическая (гипоксическая) энцефалопатия (нейротоксикоз). Состояние обусловлено выраженными расстройствами гемо- и ликвородинамики в головном мозге и повышением внутричерепного давления. Процесс развивается по типу острой внутричерепной гипертензии с характерными для нее проявлениями: нарушением сознания, делирием, менингеальными симптомами. Характер и выраженность неврологических расстройств при этом зависят от уровня поражения мозга и соотношения объемов ликвора, крови в сосудах мозга и вещества мозга. Развивающийся отек мозга приводит к коме и судорогам, параллельно нарастает декомпенсация гемодинамики, определяющая исход заболевания. Всегда имеются признаки вовлечения в процесс вегетативной нервной системы, а при остром отеке/набухании головного мозга имеет место брадикардия, повышение артериального давления и расстройство дыхания центрального генеза. Возможна гипогликемия, как достаточно частая причина расстройств сознания у тяжелобольных пациентов, что требует контроля уровня сахара крови и, при необходимости, его коррекции.

- ОРДС — состояние обусловлено поражением вирусами альвеоло-капиллярных мембран, увеличением капиллярной проницаемости для больших молекул и нарушением образования сурфактанта. Появляются признаки нарастающей легочной гипертензии и синдрома острого легочного сердца. Наблюдается чувство нехватки воздуха, частое храпящее дыхание, тахикардия, профузная потливость, резко выраженная бледность, цианоз, рефрактерность к кислородотерапии, регистрация массы хрипов над легкими при физикальном обследовании и мутного фона легких с так называемым симптомом «снежной бури» и двусторонними инфильтратами неправильной облаковидной формы при рентгенологическом исследовании. Накапливающаяся при ОРДС жидкость располагается в задне-нижних отделах легкого (под действием силы тяжести), поэтому при всей мозаичности поражения, рентгенологический снимок в прямой проекции будет демонстрировать картину массивного двустороннего поражения легких.

- Синдром Гассера (гемолитико-уремический синдром с развитием почечной недостаточности, гемолитической анемии и тромбоцитопенической пурпуры) развивается на фоне гриппа в результате микротромбоза и микроангиопатии почечных клубочков, а также повреждения целостности эритроцитов и тромбоцитов, формируется внутрисосудистая гемолитическая анемия (уровень гемоглобина снижается до 50–80 г/л) и тромбоцитопения (до 20000–50000 в 1 мкл), гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия. Появляется слабость, сонливость, раздражительность, бледность с желтушным оттенком, пастозность лица, часто петехиальная или звездчатая, нередко геморрагически-некротическая сыпь, рвота «кофейной гущей», макрогематурия и

протеинурия, нарастающая сердечная и дыхательная недостаточность, смерть от прогрессирующего коллапса.

- Токсический геморрагический отек легких. Клинически проявляется (на фоне выраженной интоксикации) одышкой, цианозом, расстройством дыхания, появлением примеси крови в мокроте, развитием острой дыхательной недостаточности.

#### **Осложнения, связанные аутоиммунной перестройкой:**

- Синдром Рея (токсическая энцефалопатия с жировой дегенерацией печени, острая печеночная недостаточность). Опорные признаки: внезапное развитие комы у пациента с гриппом при отсутствии признаков воспаления на фоне повторной рвоты кофейной гущей, не приносящей облегчения. Появляется сонливость, выраженная адинамия, спутанность сознания вплоть до дезориентации, арефлексия, судороги, а также увеличение печени до 5-7 см, повышение уровня печеночных ферментов, гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипофибриногенемия и азотемия, геморрагический синдром, гематурия на фоне олигурии, нарушение кислотно-основного состояния (КОС) в виде дыхательного алкалоза с метаболическим ацидозом, олигурия, возможна остановка дыхания. Преимущественно наблюдается при гриппе В и в случаях употребления салицилатов.

- Менингит, менингоэнцефалит.

- Синдром Гийена-Барре (острый полирадикулоневрит) - острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами.

- Аутоиммунный миокардит;
- Аутоиммунный геморрагический васкулит;
- Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура;
- Крапивница, токсикодермия.

#### **Осложнения, связанные со снижением иммунитета:**

- Острый стенозирующий ларинготрахеит (ОСТЛ) — одно из осложнений гриппа, обусловленное отеком голосовых связок, рефлекторным спазмом мышц гортани. Основные клинические проявления - осиплость голоса, обструкция дыхательных путей, лающий кашель и инспираторная одышка. Внезапный приступ удушья сопровождается тревогой, тахикардией с последующим развитием острой дыхательной недостаточности. В отличие от ОСТЛ при парагриппе, РС- и адено- вирусных инфекций, развиваются в первые часы заболевания на фоне гипертермии и выраженной интоксикации.

- Вирусно-бактериальные и вторичные бактериальные пневмонии;
- Отит, тубоотит, гнойные синуситы;

- Обострение хронических инфекционных заболеваний;
- Обострение (активация) хронических гнойных очаговых инфекций.

**Прочие осложнения:**

- Рабдомиолиз — патологический синдром, возникающий в острый период гриппа в связи с массивным поражением поперечно-полосатых мышц. Процесс характеризуется миалгией и типичным миозитом с отеком тканей конечностей, появлением в кровотоке свободного миоглобина (миоглобинемия), миоглобинурией и высоким уровнем креатининфосфокиназы. Массивная миоглобинурия (>70-90 мг/л), повреждающая почечные извитые канальцы является основной причиной развития почечной недостаточности при гриппе.

Возможны любые комбинации вовлечения в процесс двух или более систем органов с развитием их необратимой дисфункции, в том числе ДВС-синдрома, ОРДС, острой почечной, надпочечной и печеночной недостаточности, острой дисфункции ЦНС и т.д.

**Критические состояния при гриппе** развиваются вследствие тяжелого течения и/или развившихся осложнений, которые могут привести к гибели пациента и, поэтому, требуют проведения неотложных мероприятий реанимации и интенсивной терапии.

При отеке головного мозга, развивается синдром церебральной гипертензии (головная боль, головокружение, рвота центрального характера, оглушенность, потеря сознания, менингеальные и очаговые симптомы поражения ЦНС).

В случаях появления признаков вклинения головного мозга в большое затылочное отверстие появляется анизокория, глазные яблоки с центральной фиксацией, брадипное и брадикардия на фоне высоких цифр диастолического АД, снижение двигательной активности, прогрессирующая арефлексия, снижение температуры тела, непроизвольные мочеиспускание и дефекация.

ОДН при гриппе и других ОРЗ может быть обусловлена поражением бульбарных центров головного мозга (кровоизлияние, вклинение продолговатого мозга) или клеток передних рогов спинного мозга (вентиляционный тип ОДН), острым стенозирующим ларинготрахеитом (у детей) и/или отеком и инфильтрацией слизистой оболочки и обтурацией дыхательных путей гнойно-фибринозными массами на уровне бронхов на фоне бронхоспазма при остром трахеобронхите (обструктивный тип ОДН), снижением воздушности легочной ткани вследствие воспаления и/или ателектаза легкого (рестриктивный тип ОДН). Рестриктивный тип ОДН (паренхиматозная ОДН) может быть обусловлена токсическим геморрагическим интерстициальным отеком легких (при специфическом гриппозном геморрагическом пневмоните) или обширным поражением

легких при бактериальной суперинфекции (полисегментарная, долевая, тотальная пневмония). Клинико-патогенетическими формами острой паренхиматозной дыхательной недостаточности являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и отек легких. Клинически характеризуется выраженной одышкой, пенисто-кровянистой мокротой, обилие средне- и крупнопузырчатых хрипов в легких, цианозом, тахикардией.

Инфекционно-токсический шок (ИТШ) при гриппе и других ОРЗ развивается в случаях осложненного бактериальной пневмонией течения. Клинически ИТШ характеризуется быстрым снижением АД, тахикардией, резким снижением температуры тела, бледностью и мраморной окраской кожи, акроцианозом, одышкой, снижением диуреза вплоть до анурии, прогрессирующим снижением сознания. Возможно развитие тошноты и рвоты, геморрагического синдрома.

Острая сердечная и сосудистая недостаточность (ОССН). Изолированно синдром ОССН (бледность, акроцианоз, тахикардия, снижение АД) встречается у пожилых больных с сопутствующими хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы или при поражении миокарда. При острой сердечной (левожелудочковой) недостаточности наблюдается гемодинамический отек легких – одышка, шумное дыхание, пенистая мокрота, в легких выслушиваются обильные разнокалиберные влажные хрипы.

Острая сосудистая недостаточность может проявляться обмороком, коллапсом и шоком. Обморочные состояния и коллапс часто возникают при критическом падении температуры тела в конце острого периода лихорадки и характеризуются кратковременной потерей сознания, бледностью, обильным потоотделением, гипотонией. При шоке критически снижается температура тела, отмечается потеря сознания, снижение артериального давления, олиго- или анурия.