



Клинические рекомендации

## Грипп у взрослых

МКБ 10: J10/ J11

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

ID: 604

URL

Профессиональные ассоциации

- **Некоммерческая корпоративная организация «Международная ассоциация специалистов в области инфекций» ("МАСОИ")**

# Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

## Ключевые слова

- Грипп
- Диагностика
- Лечение
- Профилактика

# Список сокращений

АД – артериальное давление

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

В/м – внутримышечное введение

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – гипертоническая болезнь

ГПЗ – гриппоподобное заболевание

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания

Д.м.н. – доктор медицинских наук

ДЦП – детский церебральный паралич

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМП – инструкция по медицинскому применению

ИТШ – инфекционно-токсический шок

ИТЭП – инфекционно-токсическая энцефалопатия

ИФА – иммуноферментный анализ

КДа – килодальтон

К.м.н. – кандидат медицинских наук

ЛС – лекарственное средство

Мг – миллиграмм

МКП – миокардиопатия

МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации

Мин. – минута

Мл – миллилитр

Мм рт. ст. – миллиметров ртутного столба

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОРИ – острая респираторная 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

ОТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией

ПИФ – прямая иммунофлюоресценция

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЦР-РВ – полимеразная цепная реакция в реальном времени

РИФ – реакция иммунофлюоресценции

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РНК – рибонуклеиновая кислота

РПИФ – реакция прямой иммунофлюоресценции

РС-инфекция – инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом

РСК – реакция связывания комплементов

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

РФ – Российская Федерация

СМЖ – спинномозговая жидкость

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТВО – теплообменник

ТОРИ – тяжелая острая респираторная инфекция

ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром

Уд./мин. – ударов в минуту

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКМО – экстракорпоральная мембранная оксигенация

Н – гемагглютинин

Н – нейраминидаза

О<sub>2</sub>СТ– содержание кислорода

РО<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода

РСО<sub>2</sub> – парциальное давление углекислого газа

рН – водородный показатель

СаО<sub>2</sub> – насыщение 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 гемагглютинина и / или нейраминидазы в результате реассортации генов.

**Вероятный случай гриппа** – случай острого заболевания, при котором имеются клинические признаки гриппа и эпидемиологическая связь с другим подтвержденным случаем данной болезни.

**Гриппоподобное заболевание** – случай болезни, для которой характерно острое начало лихорадки выше 38°C, кашель или боли в горле (фарингит) при отсутствии иного диагноза.

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

**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** – документ, основанный на доказанном клиническом опыте, описывающий действия врача по диагностике, лечению, реабилитации и профилактике заболеваний, помогающий ему принимать правильные клинические решения.

**Неосложненный грипп** – грипп со следующими симптомами: лихорадка, кашель, боль в горле, насморк, генерализованные симптомы (головная боль, недомогание, миалгия, артралгия), а иногда и желудочно-кишечные симптомы, но без каких-либо осложнений гриппа, например, пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома.

**Острая респираторная инфекция** – заболевание, для которого характерно острое начало болезни с повышением или без повышения температуры тела, а также наличие по крайней мере одного из следующих четырех «респираторных» симптомов: кашель; боль в горле (фарингит); одышка; насморк; а также клиническое заключение о том, что заболевание обусловлено инфекцией.

**Осложненный грипп** – грипп, требующий госпитализации и/или с симптомами и признаками инфекции нижних отделов дыхательного тракта (гипоксемия, одышка, легочный инфильтрат), вовлечения центральной нервной системы и/или значительного обострения основного заболевания.

**Подтвержденный случай гриппа** – случай болезни после лабораторного подтверждения диагноза (любыми стандартизованными в Российской Федерации методами, рекомендованными для диагностики гриппа, доступными для лаборатории, в том числе методом полимеразной цепной реакции, серологическим или вирусологическим методами). Лабораторно подтвержденный случай необязательно должен отвечать клиническому определению случая.

**Противовирусные препараты** – средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию, т. е. действие препаратов направлено на определенную вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса.

**Тяжелая острая респираторная инфекция** – случай заболевания, возникшего в течение предшествующих 7 дней, потребовавшего госпитализации и характеризующегося лихорадкой  $\geq 38^\circ\text{C}$ , кашлем, одышкой или затрудненным дыханием (диспноэ или нехватка воздуха, не связанные с заложенностью носа или с другими видами обструкции верхних дыхательных путей). Может означать новое заболевание, развившееся на фоне основного патологического состояния или болезни с более длительным анамнезом. Не является эквивалентом классической пневмонии и не всегда проявляется в виде пневмонии.

**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.

# 1. Краткая информация

## 1.1 Определение

**Грипп** – острая вирусная инфекционная болезнь с воздушно-капельным путем передачи возбудителя, характеризующаяся острым началом, лихорадкой (с температурой 38°C и выше), общей интоксикацией и поражением дыхательных путей.

## 1.2 Этиология и патогенез

Возбудитель гриппа является РНК-содержащим вирусом, входит в семейство ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*), включающее пять родов, в том числе [1 – 3]:

1. Род *Influenzavirus A* – вирусы гриппа типа А;
2. Род *Influenzavirus B* – вирусы гриппа типа В;
3. Род *Influenza C* – представлен вирусом гриппа типа С.

Вирус гриппа имеет внутренние и поверхностные антигены [1, 3 – 6].

Внутренние (сердцевидные) антигены являются типоспецифическими, на основании чего вирусы подразделяют на типы А, В и С.

### Поверхностные антигены:

- Гемагглютинин (Н) – ответствен за адсорбцию, проникновение вируса в клетку и "раздевание" вируса. Изменения в сайте расщепления приводят к изменению тропизма вируса и скорости инфекционной активации. Вызывает индукцию нейтрализующих антител.
- Нейраминидаза (N) – ответственна за инвазию вируса в слизистые оболочки дыхательных путей и отделение почкующихся вирионов от клеточных рецепторов. Активирует расщепление Н. Изменения в структуре способствуют формированию резистентности к селективным ингибиторам нейраминидазы.

Характерной особенностью вирусов гриппа, в основном типа А, является изменчивость антигенов Н и N. В настоящее время известно 18 типов гемагглютинина (обозначаемые как Н1, Н2, ..., Н18) и 11 типов нейраминидазы (N1, N2, ..., N11) [7 – 12]. Комбинация типа гемагглютинина и нейраминидазы (например, Н1N1, Н3N2, Н5N1 и т. п.) называются субтипом: из 144 (16×9) теоретически возможных субтипов на сегодняшний день известны 115.

Изменчивость поверхностных антигенов связана с фрагментарным строением РНК вируса и может происходить в виде дрейфа и шифта.

Для вируса гриппа типа А возможны оба вида изменчивости: точечные мутации (дрейф) в вирусном геноме с соответствующим изменением в гемагглютинине или нейраминидазе, и полная замена одного или обоих поверхностных белков на другие путем реассортации (шифт) [4, 12 – 23].

Все известные в прошлом эпидемии гриппа типа А были вызваны одним из трех вирусов, имеющих следующие антигенные формулы: А/Н1N1, А/Н2N2 и А/Н3N2.

Заболевания, вызываемые вирусами гриппа типов В и С, встречаются только в популяции людей.

Антигенная структура вирусов гриппа типа В изменяется только по типу дрейфа [24 – 28]. Вирус гриппа В не вызывает пандемии, но является возбудителем крупных эпидемических вспышек.

Вирус гриппа типа С не имеет N-антигена и мало изменчив [29, 30]. Имеющийся только один поверхностный антиген (гликопротеин гемагглютинин-эстераза), характеризуется значительно большей стабильностью антигенных свойств по сравнению с вирусами гриппа типов А и В. Ему присуща также более низкая репродуктивная активность в различных клеточных системах. Грипп С

не приводит к эпидемическим вспышкам, заболевание носит лишь спорадический характер. Вирус гриппа типа С вызывает локальные эпидемические вспышки в детских коллективах. Наиболее тяжело инфекция протекает у детей младшего возраста.

Для вирусов гриппа характерно, что первая встреча с вирусом остается в иммунной памяти человека на протяжении всей жизни. Иммунологическая память В - лимфоцитов фиксирует пожизненно все встречи с вирусами гриппа. Даже минимальные изменения в структуре нейраминидазы и/или гемагглютинина, приводят к возникновению заболевания, т.к. анамнестические антитела против новых вирусов не активны. Этой способностью к изменчивости определяется возникновение гриппозных эпидемий и пандемий.

Способность вируса гриппа к антигенной изменчивости определяет высокую восприимчивость населения и основные эпидемиологические особенности этой инфекции: повсеместное распространение, короткие интервалы между эпидемиями (1 – 2 года для гриппа типа А и 2 – 4 – для гриппа типа В) и вовлечение в эпидемический процесс всех возрастных групп населения.

Вирус гриппа избирательно поражает эпителиальные клетки респираторного тракта (преимущественно трахеи). Ведущее значение в патогенезе гриппа имеют эпителиотропные и токсические свойства вирусов гриппа, а также аллергизация макроорганизма антигенами возбудителя.

Выделяют пять фаз патологического процесса [1, 3, 4, 6, 31 – 34].

**1-я фаза** – репродукция вируса в клетках органов дыхательной системы. Возбудитель проникает в мерцательный эпителий, где начинается его размножение. Многочисленные провоспалительные факторы, вырабатываемые в ответ на внедрение возбудителя, нарушают метаболизм и целостность мембран эпителиальных клеток, нередко вызывая их гибель. Разрушение естественного защитного барьера приводит к распространению вирусов по соприкосновению, а затем – проникновению в кровь и генерализации инфекции. Одновременно в месте воспаления вырабатываются медиаторы иммунной системы и активируются факторы неспецифической защиты организма (в первую очередь интерфероны).

**2-я фаза** – вирусемия; токсические или токсико-аллергические реакции макроорганизма. Вирусы, а также продукты распада клеток, проникшие в кровь, оказывают избирательное действие на эндотелий сосудов (преимущественно капилляров и прекапилляров), центральную нервную систему (ЦНС) – поражаются рецепторный аппарат мозговых оболочек и сосудистые сплетения головного мозга, вегетативную нервную систему (особенно гипоталамус). Повреждение стенок сосудов сердца, легких, почек и других органов обусловлено как непосредственным действием вирусов, так и влиянием иммунных комплексов антиген-антитело. В патогенезе тяжелых форм гриппа важную роль играют микроциркуляторные расстройства, приводящие к развитию тканевой гипоксии и гипоксемии. В результате развиваются отек или отек-набухание головного мозга, острая сердечно-сосудистая недостаточность, отек легких, острая почечная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), а также менингеальный, энцефалитический и геморрагический синдромы.

**3-я фаза** – развитие воспалительных процессов в органах дыхательной системы. При типичной форме вирусы гриппа преимущественно поражают эпителиальные клетки трахеи. При тяжелой форме заболевания в патологический процесс вовлекаются все отделы респираторного тракта и даже альвеолы.

**4-я фаза** – возникновение бактериальных осложнений. У пациентов гриппом, особенно детей раннего возраста, нередко развиваются вторичные бактериальные осложнения (пневмония, отиты, синуситы, тонзиллиты и др.). Вирус гриппа, поражая слизистую оболочку респираторного тракта:

- подавляет двигательную активность мерцательного эпителия и нарушает клиренс мукоцилиарного аппарата;
- угнетает функцию макрофагов и Т-лимфоцитов;
- снижает хемотаксис нейтрофилов и ингибирует фагоцитарную активность по уничтожению бактерий;
- нейраминидаза вируса гриппа, модифицируя гликопротеины поверхности клеток, может способствовать созданию новых мест для адгезии бактерий.

**5-я фаза** – обратное развитие патологического процесса. Вследствие выработки специфических антител и активизации факторов неспецифической защиты происходит элиминация возбудителя из макроорганизма.

В основе поражения различных органов и систем при тяжелом гриппе ведущую роль играет тропность вирусов к эндотелию сосудов, в результате развиваются нарушения тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров и, как результат, циркуляторные расстройства [35 – 41].

Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к возникновению геморрагического синдрома: носовые кровотечения, кровохарканья, а при тяжелом течении кровоизлияния в вещество и оболочки головного мозга, в альвеолы, что проявляется синдромом инфекционно-токсической энцефалопатии и геморрагическим токсическим отеком легких. Отек интерстиция легкого приводит к нарушению перфузии кислорода через аэро-гематический барьер в кровь с одной стороны, и углекислого газа в альвеолы – с другой, что приводит к гипоксемии, гиперкапнии, соответственно. Гемическая гипоксия неизбежно приводит к тканевой гипоксии и нарушению функции органов и тканей вплоть до их недостаточности: энцефалопатия вплоть до инфекционно-токсической энцефалопатии (ИТЭП), гепатопатия вплоть до острой печеночной недостаточности, нефропатия вплоть до почечной недостаточности, миопатия, в том числе миокардиопатия (МКП) вплоть до сердечной недостаточности. Особенно чувствительны к гипоксии органы кроветворения, что проявляется в угнетении лейкопоэза (лейкопения, лимфоцитопения), компенсаторному выбросу в кровь незрелых форм (нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом формулы влево), анемии, тромбоцитопении [31, 32, 34, 41, 42].

Грипп обуславливает снижение иммунологической реактивности. Это приводит к возникновению вторичных бактериальных осложнений, обострению хронических соматических заболеваний, реактивации инфекционных процессов. В настоящее время общепризнано, что наиболее часто пневмония при гриппе носит смешанный вирусно-бактериальный характер. В тоже время наиболее грозным осложнением гриппа является специфический вирусный гриппозный пневмонит, который часто сопровождается интерстициальным геморрагическим отеком легкого. Воспалительный процесс в легких может быть обусловлен присоединением вторичной бактериальной флоры – чаще пневмококками, золотистым стафилококком, грамотрицательной флорой либо сочетанной инфекцией [3, 31, 43 – 47].

Соответствие клинических синдромов патогенетическим механизмам и морфологическому субстрату [48] представлено в **Приложении Г1**.

Высокая патогенность вируса гриппа А может быть обусловлена и наличием мутаций, в частности в гене гемагглютинаина Н D222G, что приводит к увеличению сродства Н вируса гриппа к альфа-(2-3)-сиалогалактазидам нижних отделов дыхательных путей и легких, расширению рецепторной специфичности, развитию поражения легких [43, 44, 49].

### **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. Своевременное назначение противовирусных препаратов способствует существенному снижению длительности периода, в который пациент является источником инфекции [1, 50 – 52].

#### **Механизмы и пути передачи вируса гриппа:**

1. Аэрогенный механизм реализуется *воздушно-капельным* и *воздушно-пылевым* путями передачи. Возбудитель вируса гриппа распространяется при разговоре, кашле, чихании. Максимальное его количество содержится в крупнокапельной фазе аэрозоля, выделяемого пациентом. Радиус рассеивания вируса составляет 2 – 3 м, следовательно, инфицирование происходит в непосредственной близости от пациента. Нахождение крупных капель в воздухе из-за высокой скорости седиментации исчисляется временем до 3 секунд. Большое количество возбудителей погибает, но часть возбудителя сохраняется и оседает, соединяясь с пылевыми частицами в окружающем пространстве, и может вторично попадать в воздушное пространство помещения и инфицировать окружающих.

2. Контактно-бытовой механизм. Реализуется через предметы обихода, соски, игрушки, белье, посуду. Имеет значительно меньшее эпидемиологическое значение.

Длительность выживания возбудителей во внешней среде с сохранением вирулентных и патогенных свойств зависит от условий внешней среды: для вирусов гриппа она варьирует от нескольких часов до 7 – 12 дней, что обуславливает необходимость проведения профилактических санитарно-гигиенических мероприятий, направленных на предупреждения формирования очагов инфекции [1, 50 – 52].

Восприимчивость к вирусу гриппа всеобщая. В течение жизни человек многократно встречается с вирусами гриппа, результатом чего является процесс естественного проэпидемичивания населения.

По интенсивности эпидемического процесса принято выделять следующие варианты: спорадическая заболеваемость, вспышка (не зависимо от сезона), сезонный подъем, эпидемия и пандемия.

Вирусы гриппа циркулируют среди населения не только в период эпидемий, но и в межэпидемический период, вызывая спорадические заболевания, реже вспышки. Об эпидемии говорят тогда, когда одновременно заболевает гриппом большое число людей в одной стране. Продолжительность эпидемии гриппа в среднем составляет 8 недель.

В случае пандемии грипп поражает одновременно большое число людей в разных странах. В этом случае заболевание вызывается новыми серотипами вируса гриппа, к которым восприимчива подавляющая часть населения. Поэтому вирус распространяется с очень высокой скоростью и вызывает заболевание в очень тяжелой форме.

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. Вместе с тем осложнения после гриппа возникают не только у лиц, входящих в группу риска, но и у молодых здоровых людей. Так, в эпидемический сезон 2015 – 2016 гг. в структуре умерших от гриппа в РФ (по данным из опорных баз ФЦГ и ЦЭЭГ, осуществляющих мониторинг в 59 городах) 71,3% составили заболевшие в возрасте 32-64 лет.

В Российской Федерации (РФ) с 1969 по 2016 гг. снизилась заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в мегаполисах и сократилась разница в заболеваемости в мегаполисах и городах с меньшей численностью населения. Увеличение с 1996 по 2016гг. в 11 раз числа вакцинированных против гриппа привело к снижению заболеваемости населения РФ за тот же период в 41 раз [53]. В эпидемию 2016 года число летальных исходов по данным из опорных баз ФЦГ и ЦЭЭГ, осуществляющих мониторинг в 59 городах было меньше, чем в пандемию 2009 года (309 против 622, соответственно), но больше, чем в предшествующие сезонные эпидемии, что связывают с появлением в августе 2015 года с последующим быстрым распространением по всему миру новой генетической группы 6В1 вируса гриппа А(Н1N1) pdm 09, имеющего особые мутации (S162N, N204S, E125D) и высокий пандемический потенциал [54]. Как показал анализ последних 7 последних эпидемий, летальные исходы наблюдались чаще при гриппе А(Н1N1) pdm 09 [46, 51, 55 – 57].

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.

Показатель «дополнительной» смертности населения изменяется ежегодно в зависимости от особенностей прошедшей эпидемии [57, 58] и рекомендуются ВОЗ как оценочный показатель прошедшего эпидсезона гриппа в каждой отдельной стране [59, 60]. Среди всех классов заболеваний основное место в структуре «дополнительной» смертности от гриппа занимает класс болезней органов кровообращения (ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь (ГБ), гнойный миокардит, перикардит, септический эндокардит), а затем класс болезней органов дыхания (внебольничная пневмония, хронический бронхит, эмфизема, хронические обструктивные болезни легких (ХОБЛ), 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 высокий показатель "дополнительной" смертности у пациентов с сочетанной патологией: сердечно-сосудистой патологии с заболеваниями легких (870 на 100 тыс. населения), сахарным диабетом с заболеваниями сердца (481 на 100 тыс. населения), против 2 на 100 тыс. населения среди здоровых взрослых без соматической патологии [58, 61].

## 1.4 Кодирование по МКБ-10

**J09 – Грипп, вызванный выявленным вирусом зоонозного или пандемического гриппа**

**J10 – Грипп, вызванный идентифицированным вирусом сезонного гриппа**

**J11 – Грипп, вирус не идентифицирован**

## 1.5 Классификация

### 1.5.1 Клиническая классификация гриппа

- **По течению:**

1. Типичное (манифестное);
2. Атипичное (бессимптомное, стертое);

- **По тяжести (Приложение Г6):**

1. Легкая степень тяжести;
2. Средняя степень тяжести;
3. Тяжелая степень тяжести;
4. Очень тяжелая степень тяжести (гипертоксическая);

**По характеру течения:**

1. Неосложненное;
2. Осложненное;
  - 2.1 Специфические осложнения (вирус-ассоциированные)
  - 2.2 Неспецифические осложнения:
    - 2.2.1 Бактериальные осложнения
    - 2.2.2. Обострение/декомпенсация хронических заболеваний

## 2. Диагностика

*Диагностика гриппа у взрослых производится путем сбора эпидемиологического и клинического анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и специальных методов обследования и направлена на определение нозологии и клинической формы, тяжести состояния, выявление осложнений и показаний к терапии.*

*В период эпидемических подъемов заболеваемости гриппом окончательный диагноз «грипп» может быть установлен как на основании лабораторного подтверждения, так и на основании клинических и эпидемиологических данных.*

### 2.1 Жалобы и анамнез

- Рекомендуется обратить внимание на наличие контакта с пациентом гриппоподобным заболеванием (ГПЗ) или с пациентом (умершим) с лабораторно подтвержденным диагнозом грипп в течение срока менее чем 7 дней до появления первых клинических признаков болезни; оценить степень контакта с учетом состоявшегося механизма и пути передачи инфекции, выяснить было ли посещение территорий, неблагополучных в эпидемиологическом отношении по гриппу в течение 7 дней до клинической манифестации болезни [3, 50 – 52, 63 – 66].

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

- Рекомендуется обратить внимание на наличие вакцинопрофилактики гриппа у пациента [3, 50 – 52, 63 – 66].

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

*Комментарий:* для выявления риска тяжелого и осложненного течения заболевания.

- Рекомендуется обратить внимание на наличие и сроки появления лихорадки и катарального синдрома [3, 50 – 52, 63 – 66].

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

*Комментарии:* уточняют наличие повышенной температуры тела, интоксикации (слабость, снижение аппетита), жалоб на ломоту в мышцах и суставах, боль при движении глазных яблок, катаральные явления (насморк, боли в горле, кашель, царапающие боли за грудиной), боль в грудной клетке.

- Рекомендуется обратить внимание на прием противовирусных препаратов до обращения за медицинской помощью [3, 50 – 52, 63 – 66].

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

- Рекомендуется обратить внимание на наличие сопутствующих хронических заболеваний или иных состояний (беременность) [3, 50 – 52, 61, 63 – 66].

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

*Комментарий:* для выявления факторов риска развития тяжелого и осложненного течения заболевания.

### 2.2 Физикальное обследование

- Рекомендуется начать с общего осмотра [3, 50 – 52, 63 – 66].

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

**Комментарий:** при внешнем осмотре оценивают состояние кожных покровов и видимых слизистых оболочек: цвет (гиперемия, бледность, цианоз), влажность, отечность, инъекция сосудов склер; обращают внимание на наличие и характер одышки, мокроты, дистанционных хрипов, положение и поведение пациента.

- Рекомендуется для определения степени тяжести заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний оценить жизненно-важные показатели – частоту дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), выполнить термометрию [3, 35, 40, 42, 46, 50 – 52, 63 – 66].

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

- Рекомендуется проведение перкуссии и аускультации легких, сердца, определение наличия голосового дрожания [3, 50 – 52, 63 – 66].

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

**Комментарии:** 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

### 2.3.1 Неспецифическая лабораторная диагностика

- Рекомендуется проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы [50 – 52, 63, 64].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** клинический анализ крови с определением лейкоцитарной формулы выполняется для диагностики ГПЗ, своевременного выявления осложнений и неотложных состояний и в комплексной оценке степени тяжести болезни. 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 интерстициальном вирусном поражении легких характерны лейкопения, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, анемия и тромбоцитопения. .

- Рекомендуется проведение общего анализа мочи [50 – 52, 63, 64].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (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.

### 2.3.2 Специфическая лабораторная диагностика

Лабораторное обследование в целях идентификации возбудителя гриппа проводится в обязательном порядке при:

- госпитализации пациента по поводу ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей (тяжелые и необычные формы заболевания);
- заболевании лиц с высоким риском неблагоприятного исхода гриппа и ОРВИ (в том числе беременных, лиц с хроническими заболеваниями сердца, легких, метаболическим синдромом и других);
- регистрации очагов ОРВИ с множественными случаями заболеваний в организованных коллективах взрослых с числом пострадавших 5 и более человек в один инкубационный период, заболевании лиц из организаций с круглосуточным пребыванием.

- Рекомендуется произвести забор не менее трех видов клинического материала [50 – 52, 63, 64, 67 – 75]:

1. смывы из полости носа и ротоглотки (для анализа методом ПЦР);
2. мазки из полости носа и ротоглотки (для анализа методом ПЦР);
3. носоглоточное отделяемое (для выделения вируса, для анализа методом ПЦР);
4. аспираты из трахеи, бронхоальвеолярный лаваж и биоптаты легких (при возможности их забора);
5. аутоптаты легких, трахеи и селезенки (у умерших).

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарии:** оптимальный срок сбора клинического материала – в течение 3 суток после манифестации болезни или в первый день госпитализации (в более поздние сроки не исключена возможность суперинфекции при контакте с другими пациентами в стационаре), предпочтительно до начала противовирусной терапии. От одного пациента обязательно забирается: мазки из полости носа и ротоглотки и носоглоточное отделяемое. От одного пациента отбирают две пробы: одну пробу для проведения первичного исследования материала методами ПЦР, вторую – для проведения вирусологического исследования. Все виды работ проводят с соблюдением противоэпидемического режима, в строгом соответствии с требованиями действующих нормативно-методических документов.

Правила забора материала для исследований представлены в **Приложении Г2**.

- Рекомендуется для ранней диагностики и скрининга гриппа использовать метод ОТ-ПЦР и/или ПЦР-РВ [50 – 52, 63, 64, 75 – 83].

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

**Комментарии:** ПЦР наиболее эффективный метод, который позволяет обнаружить нуклеиновые кислоты вируса в среднем до 7 дней, и максимум – до 2 недель от начала заболевания (при условии сохранения признаков поражения верхних дыхательных путей). Результаты получают в течение 4 – 6 часов после представления образца.

- Рекомендуется в эпидемиологических целях для массового скрининга определение антигенов вируса гриппа [50 – 52, 63, 64, 84 – 91].

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

**Комментарии:** тесты на основе иммунохроматографии используются для выявления антигенов вирусов гриппа. Для обнаружения антигенов вирусов гриппа А и В используется также метод ИФА. Тесты на основе иммунофлуоресценции (РИФ, ПИФ, РПИФ и др.) применяют для обнаружения в мазках из респираторного тракта антигенов вирусов, находящихся внутри клеток слизистой оболочки. Тесты используются только в эпидемиологических целях для массового скрининга, поскольку их аналитические характеристики могут варьировать в широких пределах, давать ложноотрицательные результаты (недостаточная чувствительность по сравнению с культуральными методами и ПЦР), и давать ложноположительные результаты в межэпидемический период (в силу недостаточной специфичности и субъективности интерпретации анализа).

- Рекомендуется произвести исследование в стандартных серологических тестах парных сывороток крови пациента (при условии соблюдения сроков сбора сывороток крови: первая – в день постановки диагноза, вторая – через 2 – 3 недели) [50 – 52, 63, 64, 92, 93].

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

**Комментарии:** выявление специфических антител в сыворотках крови выполняют с использованием РТГА, ИФА и РСК. Достоверность результата увеличивается в случае выявления 4-кратного и более нарастания титра специфических антител в парных сыворотках с соблюдением сроков исследования. Обнаружение антител к вирусам гриппа методом ИФА уступает по чувствительности и специфичности РТГА.

- Рекомендуется проведение бактериологического исследования мокроты и крови для выявления бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами, с выявлением возбудителей и их чувствительности к антибиотикам [50 – 52, 63, 64].

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

**Комментарий:** *обязательное бактериологическое исследование мокроты и крови необходимо проводить перед началом антибактериальной терапии.*

### 2.3.3 Специальная лабораторная диагностика

- Рекомендуется определение газового состава артериальной крови при дыхательной недостаточности: парциальное давление кислорода ( $PO_2$ ), углекислого газа ( $PCO_2$ ), pH, содержание кислорода ( $O_2CT$ ), насыщение кислородом ( $SaO_2$ ), концентрация  $HCO_3$  [50 – 52, 63, 64, 94, 95].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарий:** *используется для комплексной оценки степени тяжести болезни, диагностики осложнений, неотложных состояний и обострения хронических заболеваний. При неосложненном течении гриппа патологических изменений нет.*

- Рекомендуется исследование системы гемостаза при геморрагическом синдроме: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время по Квику, тромбиновое время и/или фибриноген [50 – 52, 63, 64].

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

**Комментарий:** *используется для комплексной оценки степени тяжести болезни, диагностики осложнений, неотложных состояний и обострения хронических заболеваний. При неосложненном течении гриппа патологических изменений нет.*

- Рекомендуется исследование электролитного состава крови (натрий, калий, кальций, магний, неорганический фосфор, хлориды) [50 – 52, 63, 64].

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

**Комментарий:** *используется для комплексной оценки степени тяжести болезни, диагностики осложнений, неотложных состояний и обострения хронических заболеваний. При неосложненном течении гриппа патологических изменений нет.*

- Рекомендуется исследование маркеров воспалительной реакции (фибриногена, протромбина, С-реактивного белка, прокальцитонина) [50 – 52, 63, 64].

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

**Комментарий:** *используется для комплексной оценки степени тяжести болезни, диагностики осложнений, неотложных состояний и обострения хронических заболеваний. При неосложненном течении гриппа патологических изменений нет.*

## 2.4 Инструментальная диагностика

- Рекомендуется для ранней диагностики респираторных нарушений при осложненном течении заболевания проведение **пульсоксиметрии** [50 – 52, 63, 64, 94, 95].

**Уровень убедительности рекомендаций С** (уровень достоверности доказательств – 3)

**Комментарий:** *выполняется на всех этапах оказания медицинской помощи.*

- Рекомендуется при осложненном течении заболевания при наличии аускультативных изменений в сердце для уточнения нарушения функции проведения и трофики ткани сердца выполнение электрокардиограммы (ЭКГ) [50 – 52, 63, 64, 94, 95].

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

**Комментарий:** ЭКГ выявляет характерные для токсикоза изменения: снижение и зазубренность зубца P, снижение зубца T в разных отведениях, относительное удлинение интервала Q-T, удлинение интервала P-Q. Изменения не стойкие и проходят в течение 1 – 2 недель.

- Рекомендуется выполнение рентгенографии органов грудной клетки [50 – 52, 63, 64, 94 – 96].

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

**Комментарий:** рентгенографическое исследование органов грудной клетки показано при явлениях бронхита (для исключения очаговой пневмонии) и наличии физикальных признаков поражения легочной ткани (верификация пневмонии). Выполняется всем госпитализированным в стационар с подозрением на грипп, т.к. по данным ВОЗ у 10% заболевших и 50% госпитализированных развивается пневмония. Может быть выявлено усиление легочного рисунка, уплотнение бронхов. Рентгенологические признаки пневмонии зависят от типа возбудителя пневмонии.

- Рекомендуется пациентам с клиническими признаками риносинусита передняя риноскопия и фарингоскопия [50 – 52, 63, 64, 97 – 99].

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

- Рекомендуется пациентам со среднетяжелой и тяжелой формой гриппа для оценки состояния аппарата дыхания и ранней диагностики рестриктивных/обструктивных нарушений выполнение спирометрии [50 – 52, 63, 64, 94, 96].

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

- Рекомендуется при явлениях менингизма выполнение люмбальной пункции с последующим микроскопическим исследованием СМЖ, подсчетом клеток в счетной камере (определение цитоза) [50 – 52, 63, 64].

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

**Комментарий:** 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

- Рекомендуется 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), врача-анестезиолога-реаниматолога (при развитии неотложных состояний для определения показаний к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [52, 62, 63, 94, 95, 100].

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

- Рекомендуется комплексная оценка клинических проявлений гриппа при госпитализации пациента в процессе его первичного обследования в условиях приёмного отделения стационара [50 – 52, 62, 63, 94, 95].

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

**Комментарии:** при поступлении пациента в стационар:

- Рекомендуется оценить характер поражения органов дыхания;
- Рекомендуется определить степень компенсации сопутствующих болезней;

- Рекомендуется измерить основные физиологические константы (ЧДД, ЧСС, АД, SaO<sub>2</sub>, диурез);
- Рекомендуется провести рентгенографию органов грудной клетки;
- Рекомендуется проведение ЭКГ;
- Рекомендуется взятие материала для специфической диагностики (ПЦР, серологические реакции).

## **Дифференциальная диагностика**

*Дифференциальную диагностику гриппа необходимо проводить с другими ОРВИ негриппозной этиологии, с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) (Приложение Г7).*

### 3. Лечение

*Информация, касающаяся доз, показаний к применению и способов применения лекарственных средств (ЛС), содержащаяся в данных рекомендациях, может отличаться от информации, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата (ИМП). Для получения полной информации о применении того или иного лекарственного средства следует ознакомиться с ИМП. Персональная ответственность за интерпретацию и использование настоящих рекомендаций лежит на лечащем враче.*

*Сроки начала лечения пациентов с предполагаемым или вероятным случаями гриппа не зависят от отсутствия или задержки получения результата диагностического тестирования на грипп.*

*На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы: возраст пациента; характер сопутствующих заболеваний; клиническая форма болезни; характер течения болезни (динамики нарастания симптомов); тяжесть заболевания; наличие и характер осложнений [50 – 52, 63, 64, 94, 95].*

- Рекомендуется до принятия решения о тактике ведения пациента гриппом установить дефиницию случая гриппа у пациента: неосложненный грипп или осложненный/тяжелый грипп [101].

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

**Комментарий:** алгоритм клинической сортировки пациентов с ГПЗ представлен в **Приложении Г3**.

- Рекомендуется госпитализировать пациентов [52, 63, 64, 95, 100, 102]:
  - с тяжелым и средне - тяжелым течением гриппа;
  - проживающих в общежитиях и в условиях неблагоприятных факторов жилой среды;
  - из группы риска развития неблагоприятного течения болезни: беременные на любом сроке беременности и в послеродовой период; лица с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.); лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки сердца, ГБ, ИБС с признаками сердечной недостаточности и др.); лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2 – 3 степени и др.); лица с хронической болезнью почек; лица с хроническими заболеваниями печени; лица, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию); лица с гемоглобинопатиями; лица с первичными и вторичными иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, прием иммуносупрессорных медикаментов и т.п.); лица с злокачественными новообразованиями; лица в возрасте 65 лет и старше.

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

- Рекомендована госпитализация или перевод пациента в ОРИТ при наличии показаний [50 – 52, 62, 63, 94, 95, 100, 103].

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

**Комментарий:** показания для перевода в отделение реанимации при установленном диагнозе гриппа представлены в **Приложении Г4**.

- Рекомендуется срочно пересмотреть схемы ведения пациента гриппом при появлении следующих признаков (симптомов) прогрессирующего течения болезни [50 – 52, 62, 63, 94, 95, 100, 103]:
  - свидетельствующих 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, гипотония; гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра);
  - свидетельствующих 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 текущей устойчивой репликации вируса гриппа или вторичной бактериальной инфекции, основанное на результатах лабораторных исследований или клинических признаках (например, сохранение постоянной высокой температуры тела и других симптомов более 3 дней);
- тяжелое обезвоживание, проявляющееся в пониженной активности, головокружении, сниженном диурезе и вялости.

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

*Диагностическое тестирование на грипп ни в коем случае не должно задерживать начало лечения противовирусными препаратами и выполнения процедур по борьбе с инфекцией.*

### 3.1 Консервативное лечение

- Рекомендуется начать лечение препаратами с прямым противовирусным действием не позднее 48 часов (занамибир – в первые 36 часов) после манифестации болезни [62, 95, 104, 105].

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

*Комментарии:* Пациентам, которые не относятся к группе повышенного риска развития тяжелого и/или осложненного течения гриппа и у которых имеет место лабораторно подтвержденный грипп или с большой вероятностью подозрительный случай гриппа, протекающий без осложнений, не следует назначать препараты из группы селективных ингибиторов нейраминидазы. Наилучший лечебный эффект достигается в случаях начала применения противовирусных препаратов в первые 12 часов от начала болезни. При отсутствии лечения в ранние сроки прием противовирусных препаратов может быть начат на любом этапе разгара болезни, когда предполагается или документально подтверждена возможность текущей репликации вируса гриппа. Комбинация ингибиторов нейраминидазы с другими препаратами опосредованного (непрямого) механизма действия не имеет достаточной доказательной базы и не внесена в инструкции по медицинскому применению препаратов.

- Не рекомендуются для лечения гриппа препараты адамантанового ряда (амантадин, римантадин) [62, 106 – 109].

**Уровень убедительности рекомендаций А** (уровень достоверности доказательств – 2b).

*Комментарии:* вследствие повсеместного распространения резистентных к адамантанам штаммов вирусов гриппа.

- Рекомендуется при осложненных средне-тяжелой, тяжелой и крайне тяжелой формах гриппа незамедлительно после поступления в стационар начать лечение осельтамивиром\*\* или занамибиром, как высокоэффективными селективными ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В [52, 61, 62, 95, 104, 110 – 122].

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

- Рекомендуется использование противовирусных препаратов с прямым противовирусным действием при лечении гриппа в амбулаторных и стационарных условиях:
- Осельтамивир\*\* или занамибир [52, 61, 62, 104, 105 – 132].

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

*Комментарии:* являются селективными ингибиторами нейраминидазы вирусов гриппа А и В. Входят в международные клинические рекомендации по лечению и профилактике гриппа. Осельтамивир\*\* назначают внутрь по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. У пациентов с тяжелым или прогрессирующим заболеванием, а также с тяжелой иммуносупрессией, не отвечающих на стандартный режим лечения, целесообразно использование более высоких доз осельтамивира (150 мг два раза в сутки) и более длительного лечения (как минимум, 10 дней). С осторожностью назначать увеличенные дозы осельтамивира\*\* пациентам с почечной недостаточностью. Занамибир рекомендуется в случаях резистентности вируса А(Н1N1) к осельтамивиру, при отсутствии препарата, беременным и пациентам с тяжелой почечной

недостаточностью. Назначают по 2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сутки в течение 5 дней. Резистентности к занамивиру не зарегистрировано. Занамивир в форме порошка для ингаляций не следует применять распылением с помощью аэрозольного ингалятора из-за присутствия лактозы, которая может поставить под угрозу дыхательную функцию. Развитие бронхоспазма и/или ухудшение функции дыхания возможно у пациентов без предшествующих заболеваний в анамнезе. Комбинация противовирусных препаратов (осельтамивира\*\* и занамивира) с другими препаратами опосредованного (непрямого) механизма действия не имеет достаточной доказательной базы и не внесена в инструкции по медицинскому применению.

- Умифеновир\*\* [52, 133 – 143].

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

**Комментарии:** умифеновир\*\* обладает широким спектром противовирусной активности, препятствуя слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран (ингибитор фузии). Обладает умеренной иммуномодулирующим действием и интерферон-индуцирующей активностью. Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. Рекомендован к применению Международным профессиональным сообществом по изучению гриппа и других респираторных вирусных заболеваний. Назначают внутрь до приема пищи по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней. Противопоказан при повышенной чувствительности к любому компоненту препарата, в первом триместре беременности.

- Риамиловир [144 – 150].

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

**Комментарии:** обладает широким спектром противовирусной активности, благодаря подавлению синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов. Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. Лечение необходимо начать не позднее 2-го дня от появления клинических симптомов болезни: внутрь независимо от приема пищи по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день (суточная доза - 750 мг) в течение 5 дней, при необходимости - до 7 дней. Противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата; беременности, в период грудного вскармливания. У пациентов в возрасте до 18 лет и при почечной/печеночной недостаточности эффективность и безопасность не определены.

- Рекомендуется использование препаратов с непрямым противовирусным действием при лечении гриппа в амбулаторных условиях:
- Имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты\*\* [52, 143, 151 – 159].

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

**Комментарии:** Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. Прием препарата начинают с момента появления первых симптомов заболевания, желательно не позднее 2 сут от начала болезни, внутрь независимо от приема пищи по 1 капсуле (90 мг) 1 раз в сутки в течение 5-7 дней. Противопоказан при повышенной чувствительности к любому компоненту препарата, дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременности и в период грудного вскармливания.

- Интерферон альфа 2b\*\* или интерферон гамма\*\* [52, 160 – 164].

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

**Комментарии:** Интерферон альфа 2b и интерферон гамма, вводимые интраназально, обладают опосредованным противовирусным действием на вирусы гриппа. При интраназальном применении концентрация действующего вещества, достигаемая в крови, не имеет клинической значимости. Используются в схемах комплексной терапии гриппа при первых признаках заболевания. Не входят в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. Интерферон альфа 2b назначают интраназально по 3 капли/дозы в каждый носовой ход 5 – 6 раз в день (разовая доза – 3000 МЕ, суточная доза – 15000 – 18000 МЕ) в течение 5

дней; интерферон гамма\*\* назначают интраназально по 2 капли в каждый носовой ход 5 раз в день (разовая доза – 4000 МЕ, суточная доза – 20000 МЕ) до 3 дня от начала болезни или в течение 5 – 7 дней в период реконвалесценции

- Кагоцел\*\* [52, 143, 161 – 167].

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

**Комментарии:** обладает опосредованным противовирусным действием на вирусы гриппа (индуктор интерферона). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. Применяется перорально по 24 мг (2 таблетки) 3 раза в сутки в первые 2 дня, затем по 12 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки в течение 2 дней (курсовая доза 216 мг, 18 таблеток) до 4 дня болезни или в течение 5 – 7 дней в период реконвалесценции. Противопоказан при гиперчувствительности к компонентам препарата, беременности, в периоде лактации, дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции.

- Тилорон\*\* [168 – 177].

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

**Комментарии:** обладает опосредованным противовирусным действием на вирусы гриппа (индуктор интерферона). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. 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) до 3 дня болезни или в течение 5 – 7 дней в период реконвалесценции. Противопоказан при гиперчувствительности к компонентам препарата, беременности и в периоде лактации.

- Меглюмина акридонацетат\*\* [52, 165, 178 – 186].

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

**Комментарии:** обладает опосредованным противовирусным действием на вирусы гриппа (индуктор интерферона). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. Назначают внутрь по 4 таблетки на прием в 1, 2, 4, 6 и 8 сутки (всего 20 таблеток).

- Оксодигидроакридинилацетат натрия [160, 178 – 186].

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

**Комментарии:** обладает опосредованным противовирусным действием на вирусы гриппа (индуктор интерферона). Не входит в перечень ЛС, рекомендуемых международными клиническими рекомендациями по лечению и профилактике гриппа. Назначают в/м, по 250 мг (4 – 6 мг/кг), курс лечения 5 – 7 инъекций с интервалом 48 часов; при необходимости в разовой дозе до 500 мг с интервалом 18 – 36 часов (курсовая доза зависит от характера заболевания).

- Рекомендуется при отсутствии эффекта от приема препаратов с непрямым противовирусным действием в течение 24 часов применение препаратов с прямым противовирусным действием [52, 63, 142].

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

- Рекомендуется проведение дезинтоксикационной терапии [52, 63].

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

**Комментарии:** Дезинтоксикационная терапия направлена на купирование синдрома интоксикации, ее объем зависит от степени тяжести заболевания. При лечении гриппа в амбулаторных условиях проводится перорально, в стационаре – перорально и парентерально.

- Рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов при температуре тела выше 38<sup>0</sup>С при лечении гриппа в амбулаторных и стационарных условиях [52, 63, 187].

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

**Комментарий:** Ибупрофен назначают перорально по 200–400 мг 3–4 раза в сутки в течение 3–10 дней (максимальная суточная доза — 1200 мг). Парацетамол назначают перорально по 1–2 табл. (500–1000 мг) до 4 раз в сутки (максимальная суточная — 4000 мг.).

- Рекомендуется назначение отхаркивающих средств при лечении гриппа в амбулаторных и стационарных условиях [52, 63].

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

**Комментарии:** Отхаркивающие средства рекомендуются пациентам с влажным кашлем для разжижения и улучшения отхождения мокроты, например:

- Ацетилцистеин\*\* – внутрь по 200 мг 2 – 3 раза в сутки после еды;
  - Гвайфенезин – внутрь 200 – 400 мг (10 – 20 мл) 3 – 4 раза в сутки после еды;
  - Бромгексин – внутрь по 8 мг 3 (1 – 2 таблетки) 3 – 4 раза в сутки;
  - Амброксол\*\* – внутрь по 30 мг 3 раза в сутки.
- Рекомендуется назначение противокашлевых средств при лечении гриппа в амбулаторных и стационарных условиях [52, 63].

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

**Комментарии:** Противокашлевые средства рекомендуются пациентам с сухим непродуктивным насадным кашлем, значительно ухудшающим качество жизни пациента, например:

- Декстрометорфан (входит в состав многокомпонентных препаратов);
  - Бутамират – внутрь по 15 мл 4 раза в сутки (сироп);
- Рекомендуется местное применение сосудосуживающих средств при лечении гриппа в амбулаторных и стационарных условиях [52, 63].

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

**Комментарии:** Используемые сосудосуживающие средства в комплексном лечении острого ринита, для профилактики и лечения синусита, евстахиита, отита:

- Нафазолин – интраназально (в каждый носовой ход) по 1 – 3 капли 0,05 – 0,1% раствора 3 – 4 раза в сутки;
  - Ксилометазолин\*\* – интраназально (в каждый носовой ход), по 2 – 3 капли 0,1% раствора или одно впрыскивание из распылителя в каждую ноздрю 4 раза в день;
  - Оксиметазолин – интраназально (в каждый носовой ход), по 1 – 2 капли 0,025 – 0,05% раствора 2 – 3 раза в сутки или по 2 – 3 впрыскивания 0,05% спрея.
- Рекомендуется при лечении гриппа в стационарных условиях проведение кислородотерапии при наличии гипоксемии [50 – 52, 62, 63, 94, 95, 103].

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

**Комментарии:** Показаниями к кислородотерапии является  $PO_2 < 60$  мм рт ст. или  $SaO_2 < 90\%$  (при  $FiO_2 = 0.21$ , т.е. при дыхании воздухом). Считается оптимальным поддержание  $SaO_2$  в пределах 88–95% или  $PO_2$  – в пределах 55–80 мм рт ст. В некоторых клинических ситуациях, например, во время беременности, целевой уровень  $SaO_2$  может быть повышен до 92–95%. При проведении кислородотерапии, кроме определения показателей  $SaO_2$  и  $PO_2$ , желательно также исследовать показатели  $PCO_2$  и pH. Необходимо помнить, что после изменения режимов кислородотерапии стабильные значения газов крови устанавливаются только через 10 – 20 минут, поэтому более ранние определения газового состава крови не имеют значения.

- Рекомендуется при лечении гриппа в стационарных условиях проведение интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при наличии острой дыхательной недостаточности (ОДН) [50 – 52, 62, 63, 94, 95, 103].

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

**Комментарии:** Задачи респираторной поддержки больных с ОДН, вызванной гриппом:

- Коррекция нарушений газообмена (достижение  $PO_2$  в пределах 55 – 80 мм рт ст.,  $SaO_2$  – 88 – 95%);
- Минимизация риска развития баро- и волюмотравмы;
- Оптимизация реkrутирования альвеол;
- Раннее отлучение больного от респиратора;
- Проведение комплекса специальных мероприятий, направленных на ограничение риска распространения вируса от больного к персоналу и другим больным.

Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа представлены в **Приложении Г5**.

- Рекомендуются при лечении гриппа в стационарные условия при крайне тяжелых случаях ОРДС проведение экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [50 – 52, 62, 63, 94, 95, 103].

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

**Комментарии:** Быстрота прогрессирования ОРДС у больных с гриппом диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т.ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО.

Потенциальные показания к ЭКМО:

- ○ ○ Рефрактерная гипоксемия:  $PO_2/FiO_2 < 50$  мм рт. ст., персистирующая\* (несмотря на  $FiO_2 > 80\% + PEEP (\leq 20$  см  $H_2O)$  при  $P_{plat} = 32$  см  $H_2O$  + прональная позиция +/- ингаляционный  $NO$ );
- Давление плато  $\geq 35$  см  $H_2O$  (несмотря на снижение  $PEEP$  до 5 см  $H_2O$  и снижение  $VT$  до минимального значения (4 мл/кг) и  $pH \geq 7,15$ ).

\* Характер персистенции зависит от динамики процесса (несколько часов для быстропрогрессирующих состояний и до 48 часов в случае стабилизации)

Противопоказания к ЭКМО:

- Тяжелые сопутствующие заболевания, с предсказанной продолжительностью жизни больного не более 5 лет;
- Полиорганная недостаточность и  $SAPS II > 90$  баллов или  $SOFA > 15$  баллов;
- Немедикаментозная кома (вследствие инсульта);
- Решение об ограничении терапии;
- Техническая невозможность венозного или артериального доступа;
- Индекс массы тела  $> 40$  кг/м<sup>2</sup>.
- Рекомендуется назначение сурфактанта пациентам с ОРДС [71, 72, 103, 122, 123].

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

**Комментарий:** используют в комплексной терапии ОРДС у взрослых, развившегося вследствие прямого или непрямого повреждения легких для снижения поверхностного натяжения на поверхности легочных альвеол, предотвращения их коллапса и развития ателектазов.

- Рекомендуются при лечении гриппа в стационарных условиях назначение индуктора интерферона для профилактики бактериальных осложнений [188 – 194].

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

**Комментарий:** препаратом выбора является оксодигидроакридинилацетат натрия; применяется в/м, по 250 мг (4 – 6 мг/кг), курс лечения 5 – 7 инъекций с интервалом 48 часов; при необходимости в разовой дозе до 500 мг с интервалом 18 – 36 часов (курсовая доза зависит от характера заболевания).

- Рекомендуются при лечении гриппа в стационарных условиях проведение антибактериальной терапии при подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией [195, 196].

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

**Комментарии:** В эпидемический сезон гриппа резко возрастает риск развития бактериальных инфекций, вызванных *S. aureus*, стрептококками и внутриклеточными возбудителями (хламидиями), которые могут протекать в тяжелой форме и носить быстро прогрессирующий характер. 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

- Рекомендуется начать реабилитационные мероприятия в периоде разгара болезни или в периоде ранней реконвалесценции [52].

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

**Комментарии:** Восстановительные мероприятия должны иметь комплексный характер с привлечением различных специалистов и с применением разнообразных методов воздействия (при необходимости). Показано постепенное возрастание дозированных физических и умственных нагрузок. Необходимо контролировать степень восстановления функционального состояния и профессионально-значимых функций, переболевших (косвенными и прямыми методами). Применение системных иммуномодуляторов ограничено неблагоприятными клиническими эффектами и не имеет достаточной доказательной базы.

# 5. Профилактика

## 5.1 Специфическая профилактика

- Рекомендуется проведение вакцинации [52, 107, 197 – 212].

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

**Комментарий:** для специфической профилактики гриппа используются живые, инактивированные, в том числе расщепленные и субъединичные гриппозные вакцины отечественного и зарубежного производства, приготовленные из эпидемически актуальных штаммов вируса и рекомендуемых ВОЗ, зарегистрированные на территории Российской Федерации.

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;
- воинские контингенты.

Профилактические прививки проводятся лицам, не имеющим противопоказаний (наличие аллергических реакций на куриный белок и другие вещества, если они являются компонентами вакцины, наличие лихорадки или других признаков острых респираторных инфекций) с их согласия, а также с согласия законных представителей граждан, признанных недееспособными в порядке, установленном законодательством Российской Федерации. Инактивированная вакцина против гриппа может вводиться одновременно с другими инактивированными вакцинами, применяемыми в рамках национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Вакцинация против гриппа может быть слабо иммуногенной у пациентов с тяжелой иммуносупрессией, поэтому можно рассмотреть [необходимость] химиопрофилактики против вируса гриппа для этой группы пациентов. Лицам с иммуносупрессией в возрасте 6 месяцев и старше рекомендуется ввести как инактивированную вакцину против сезонного гриппа, так и инактивированную моновалентную вакцину против гриппа А(Н1N1)2009. Кроме того, лицам в возрасте 6 месяцев и старше, контактирующим с членами семьи, имеющими тяжелую иммуносупрессию, рекомендуется ежегодная вакцинация инактивированной вакциной против сезонного гриппа.

Сезонную иммунопрофилактику гриппа рекомендуется закончить не позднее чем за 2 – 3 недели до начала эпидемического сезона.

## 5.2 Неспецифическая профилактика

### 5.2.1 Профилактические мероприятия, направленные на источник инфекции

Больной человек наиболее заразен для окружающих в первые 3-4 дня болезни, хотя выделение вируса возможно на протяжении всего заболевания и даже период реконвалесценции. Дети наиболее опасны более длительный период (7-10 дней). Профилактические мероприятия, направленные на первое звено эпидемической цепи, в данном случае, заключаются в своевременной диагностике и лечении пациентов гриппом. В случае появления в семье пациента с симптомами гриппа необходимо проведение следующих мероприятий:

- изолировать пациента в отдельном помещении, если это невозможно, обеспечить, чтобы его кровать, отгороженная ширмой, находилась на расстоянии более одного метра от места расположения других людей;
- часто проветривать помещения и проводить влажную уборку с использованием бытовых моющих и дезинфицирующих средств;
- кипятить и обрабатывать посуду, используемую пациентом, дезинфицирующими средствами в специальной емкости;
- тщательно мыть руки с мылом после каждого контакта с пациентом;
- носить маски, имеющиеся в продаже или сделанные из подручных материалов (ватно-марлевые) при условии их смены через каждые два часа с последующей утилизацией или надлежащей стиркой и двухсторонним проглаживанием.

### **5.2.2 Профилактические мероприятия, направленные на механизмы и пути передачи**

Рекомендуется использование антисептиков: спирт, перекись водорода, щелочь (мыло), антисептики на основе йода в соответствующих концентрациях на протяжении достаточного количества времени. Активным биологическим действием обладают ультрафиолетовые лучи (УФ). Обеззараживание помещений УФ лампами проводится как прямым, так и рассеянным облучением. Неотъемлемой и важной частью противоэпидемических мероприятий в очаге является текущая дезинфекция предметов личного обихода и всего помещения. Необходимо тщательное обеззараживание посуды, для чего используются дезинфицирующие растворы, из которых самой доступной и распространенной группой являются хлорсодержащие препараты.

Рекомендуется использование одноразовых носовых платков и полотенец. В случае недоступности, они подлежат частой замене и стирке с кипячением, как и остальное белье пациента. Маски должны быть одноразовыми и меняться через каждый час.

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

### **5.2.3 Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый организм**

Ведение здорового образа жизни (полноценный сон, свежий воздух, активный отдых, сбалансированное питание, прием витаминов);

Профилактика и своевременное лечение сопутствующих заболеваний и состояний, обуславливающих повышение восприимчивости организма к вирусу гриппа;

Проведение химиопрофилактики (при наличии в анамнезе контакта с пациентом гриппом и ОРВИ другой этиологии).

Неспецифическая профилактика подразделяется на два варианта: экстренную, рассчитанную на немедленное противовирусное действие химиопрепаратов, интерферонов, индукторов интерферона (внутриочаговая и внеочаговая (плановая), и сезонная профилактика, проводимая в предэпидемический период с целью повышения резистентности организма человека к респираторным вирусам во время максимальной вероятности заболевания. Внутриочаговую профилактику проводят среди лиц, находившихся в непосредственном контакте с пациентом, в семьях, квартирах, больничных палатах (эпидемических очагах). Продолжительность внутриочаговой профилактики колеблется от 2 дней при прекращении контакта с источником

инфекции до 5-7 дней, если контакт сохраняется. Внеочаговую профилактику проводят среди непривитых, а также среди контингентов с повышенным риском заражения гриппом и с высоким риском неблагоприятных исходов заболевания.

Химиопрофилактика не заменяет вакцинацию против гриппа.

- Рекомендуется **избирательное** использование препаратов с прямым противовирусным действием [52, 104, 122, 124, 127, 141, 213, 214]:

- Осельтамивир\*\* или Занамивир;

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

- Умифеновир;

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

#### **Комментарии:**

- Осельтамивир\*\* - экстренная профилактика: по 75 мг 1 раз в сутки в течение 7 – 10 – 14 дней после контакта с инфицированным (в зависимости от ситуации), прием препарата нужно начинать не позднее чем в первые два дня после контакта. Плановая профилактика: во время сезонной эпидемии гриппа – по 75 мг 1 раз в сутки в течение 6 недель.

- Занамивир – экстренная профилактика: при непосредственном контакте с больным гриппом: 2 ингаляции по 5 мг 1 раз в день, 10 дней. Общая суточная доза 10 мг. Плановая: в период эпидемии гриппа 2 ингаляции по 5 мг 1 раз в день, 28 дней.

- Умифеновир - экстренная профилактика: при контакте с больным по 200 мг в день. В период эпидемии гриппа: по 200 мг 1 раз в день каждые 3-4 дня в течение 3 недель.

Химиопрофилактика противовирусными препаратами из группы селективных ингибиторов нейраминидазы не рекомендуется, если с момента первого контакта с пациентом гриппом прошло более 48 часов.

Избирательно используется:

- у лиц с высоким риском развития осложнений гриппа в течение первых двух недель после вакцинации после контакта с пациентом гриппом человеком;

- у лиц с высоким риском развития осложнений гриппа в случае документально подтвержденного факта низкой клинической эффективности вакцины в эпидсезоне из-за циркуляции штаммов вируса гриппа, антигенно далеких от вакцинных штаммов;

- у лиц с тяжелыми иммунодефицитами или других лиц, которые могут не реагировать адекватно на вакцинацию (например, получающие иммуносупрессивные препараты, онкологических пациентов, реципиентов гемопоэтических клеточных трансплантатов и др.), после контакта с пациентом гриппом человеком;

- у лиц с высоким риском осложнений от гриппа, которым противопоказна вакцинация, после контакта с пациентом гриппом человеком;

- среди сотрудников и постояльцев заведений с длительным круглосуточным для получения лечения/ухода, во время вспышек гриппа в учреждении.

- Рекомендуется использование препаратов интерферона [52, 161, 215, 216].

- Интерферон альфа 2b\*\* или Интерферон гамма\*\*

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

#### **Комментарии:**

- Интерферон альфа 2b\*\* (лиофилизат для приготовления назального введения) – содержимое растворяют в 5 мл воды для инъекций, интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 2 раза в сутки (разовая доза – 3 тыс. МЕ, суточная доза – 15-18 тыс. МЕ), в течение 5 – 7 дней. При

однократном контакте достаточно одного закапывания. При необходимости профилактические курсы повторяют. При сезонном повышении заболеваемости в указанной дозе, утром 1 – 2 дня.

- Интерферон гамма\*\* (лиофилизат для приготовления назального введения) – содержимое растворяют в 5 мл воды для инъекций, интраназально по 2-3 капли в каждый носовой ход за 30 мин до завтрака в течение 10 дней. При необходимости профилактические курсы повторяют.

- Рекомендуется использование препаратов – индукторов интерферона [166, 167, 215 – 219].
  - Кагоцел\*\*
  - Тилорон\*\*
  - Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты\*\*
  - Меглюмина акридонацетат\*\*
  - Оксодигидроакридинилацетат натрия

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

#### **Комментарии:**

- Кагоцел\*\* – по 24 мг (2 таблетки) 1 раз в день в течение 2 дней, затем перерыв 5 дней, затем цикл повторить; длительность приема от 1 недели до нескольких месяцев.

- Тилорон\*\* – 125 мг 1 раз в неделю в течение 6 недель, курсовая доза составляет 750 мг.

- Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты\*\* – 90 мг один раз в сутки в течение недели.

- Меглюмина акридонацетат\*\* (экстренная и сезонная) – приём 1 раз в сутки, в дозе 600мг за 30 минут до еды не разжевывая. Дни приёма: 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20 и 23. Общих курс - от 5 до 10 приёмов.

- Оксодигидроакридинилацетат натрия – разовая профилактическая доза составляет 250 мг (1 ампула) или 4 – 6 мг на кг массы тела. При длительном применении рекомендуемый интервал между введениями 3–7 суток.

*Примечание: для проведения неспецифической профилактики гриппа можно применять любые препараты (в соответствии с инструкцией к применению препарата), разрешенные к применению в установленном порядке на территории Российской Федерации.*

### **5.3 Диспансерное наблюдение**

*Не проводится.*

## **6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

# Критерии оценки качества медицинской помощи

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

№ 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 определение вируса гриппа методами иммуноферментного анализа и/или полимеразной цепной реакции не позднее 24 часов от момента поступления в стационар	Да/Нет
4.	Проведена терапия противовирусными препаратами не позднее 24 часов от момента постановки диагноза	Да/Нет
5.	Проведена дезинтоксикационная терапия	Да/Нет
6.	Достигнута стойкая нормализация температуры на момент выписки из стационара	Да/Нет

Критерии оценки 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 препаратами (при подтверждении бактериальной инфекции)	Да/Нет
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. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae). Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных: монография; под ред. Д.К. Львова. – М.: МИА, 2013. – С. 307-314.
2. Щелканов М.Ю. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы. Вестник Российской академии медицинских наук. 2011;5: С. 12-19.
3. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез. Лечащий врач. 2011;10: С. 33-38.
4. Noda T., Kawaoka Y. Structure of influenza virus ribonucleoprotein complexes and their packaging into virions. Reviews in Medical Virology. 2010; 20(6): P. 380-391.
5. Ge S., Wang Z. An overview of influenza A virus receptors. Critical Reviews in Microbiology. 2011; 37(2): P. 157-165.
6. Gaur P., Munjhal A., Lal S. K. Influenza virus and cell signaling pathways. Medical Science Monitor. 2011; 17(6): P. RA148-154.
7. Rohm C., Zhou N., Suss J., Mackenzie J., Webster R. Characterization of novel influenza hemagglutinin HI5, criteria for determination of influenza A subtypes. Virology. 1996; 217: P.508-516.
8. Field S., Winter G., Wraunlee G.C. Structure of the neuraminidase gene in human influenza virus A/PR/8/34. Nature. 1981; 290: P.213-217.
9. Wiley D.C., Skehel J.J. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus. Annual Review of Biochemistry. 1987;56: P.365-394.
10. Castrucci M.R., Kawaoka Y. Biologic importance of neuramidase stalk length in influenza A virus. J. Virol. 1993; 61(2): P.759-764.
11. Gamblin S. J., Skehel J. J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins. Journal of Biological Chemistry. 2010; 285(37): P. 28403-28409.
12. Xu R., McBride R., Nycholat C. M., Paulson J. C., Wilson I. A. Structural characterization of the hemagglutinin receptor specificity from the 2009 H1N1 influenza pandemic. Journal of Virology. 2012; 86(2): P. 982-990.
13. Gorman O.T., Bean W.J., Webster R.G. Evolutionary process in Influenza viruses: Divergence, Rapid Evolution and Stasis. Current topics in Microbiology and Immunology. 1992; 176: P.75-97.
14. Xu X., Guo Y., Rota P., Hemphill M., Kendal A., Cox N. Genetic reassortment of human influenza virus in nature. Options for the Control of Influenza. 1993; 2: P.203-207.
15. Castrucci M.R., Donatelli I., Sidoli L., Kawaoka Y., Webster R.G. Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. Virology. 1993; 193: P.503-506.
16. Иванова В.Т., Бурцева Е.И., Оскерко Т.А. Изменчивость и особенности распространения вируса гриппа А(Н1N1) в период 1990 – 1998гг. Вопр. вирусол. 2000; 5: С. 18-22.
17. Lin Y.P., Shaw M., Gregory V. et al. Avian-to-human transmission of H9N2 subtype influenza A viruses. Relationship between H9N2 and H5N1 human isolated. PNAS. 2000; 97 (17): P.9654-9658.
18. Koopmans M., Wilbrink B., Conyn M. et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. Lancet. 2004; 363:P.587-593.
19. Wong S.S., Yuen K.Y. Avian Influenza virus infection in humans. Chest.2006; 129: P. 156-168.

20. 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): P.197-201.
21. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Изоляция 24.05.2009года и депонирование в Государственную коллекцию вирусов первого штамма A/Moscow/01/2009(H1N1)swl, подобного свиному вирусу A(H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 года пациента в г. Москве. *Вопросы вирусологии*. 2009; 5: С. 10-
22. Howard W. A., Essen S. C., Strugnell B. W. et al. Reassortant pandemic (H1N1) 2009 virus in pigs, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17(6): P. 1049-1052.
23. Yewdell J. W. Viva la Revolución: Rethinking Influenza A Virus Antigenic Drift. *Current Opinion in Virology*. 2011; 1(3): P. 177-183.
24. Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W., Rota J.S., Kendal A.P., Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*. 1990; 175: P.59-68.
25. Rota P.A., Hemphill M.L., Whistler I.L., Regnery H.L., Kendal A.P. Antigenic and genetic characterization of two hemagglutinins recent cocirculating strains of influenza type B virus. *J. Gen. Virol.*1992;73: P.2737-2742.
26. Гринбаум Е.Б., Литвинова О.М., Банников А.И. Полиморфизм популяции современных вирусов гриппа А и В человека. *Вестник РАМН*. 1994;9: С.36-41.
27. McCullers J.A., Saito T., Iverson A.R. Multiple genotypes of influenza B virus circulated between 1979 and 2003. *J Virol* 2004;78: P.12817-12828.
28. Иванова В.Т., Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н. Особенности вирусов гриппа, обусловивших эпидемический подъем заболеваемости в России в 2002-2003 гг. Возврат в циркуляцию вирусов гриппа, подобных В/Виктория/2/87. *Вопросы вирусологии*. 2004; 3: С.12.
29. Guo Y.J. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus. *Journal of General Virology*. 1983; 64: P. 177-182.
30. Yuanji G., Desselberger U. Genome analysis of influenza C viruses isolated in 1981/82 from pigs in China. *Journal of General Virology*. 1984; 65: P. 1857-1872.
31. Киселёв О.И., Исаков В.А., Шаронов Б.П., Сухинин В.П. Патогенез тяжёлых форм гриппа. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 1994; 9: С. 32-36.
32. Fukuyama S., Kawaoka Y. The pathogenesis of influenza virus infections: the contributions of virus and host factors. *Current Opinion in Immunology*. 2011; 23(4): P. 481-486.
33. Цинзерлинг В.А., Воробьев С.Л., Зарубаев В.В. и др. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом А/Н1N1v в 2009- 2010 гг. по аутопсии. *Архив патологии*. 2011; 73(6): С. 21-25.
34. Щелканов М.Ю. Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками возбудителя. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(2): С. 31-45.
35. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия. *Кардиология*. 2005;12: С.62-72.
36. Endemann D.H., Schiffrin E.L. Endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004; 15: P. 1983-1992.
37. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002; 105: P. 546-549.
38. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии. – Чита: Экспресс-изд-во, 2010. – 832 с.
39. Азаренок А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции эндотелия: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.02.02. – СПб., 2014. –29 с.

40. Горбунов В.В. Повреждение эндотелия у пациентов пневмонией во время пандемии гриппа А Н1N1 и возможность его коррекции. Забайкальский медицинский вестник. 2011; 2: С. 104- 111.
41. Ратникова Л.И., Картополова Е.В. Гемодинамические нарушения у пациентов гриппом и роль оксида азота в их развитии. Инфекционные болезни. 2012; 10 (4): С. 27-30.
42. Эсауленко Е.В., Стуколкин К.О., Дунаева Н.В. и др. Редкие симптомы (диарея, менингизм, геморрагический синдром) у пациентов гриппом различных субтипов. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2013; 71(1): С. 93-97.
43. Лаврищева, В.В. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А (Н1N1) pdm09 в России. Вопросы вирусологии. 2013; 58 (3): С. 17- 21.
44. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Прилипов А.Г. и др. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А(Н1N1)sw1 в рецепторсвязывающем сайте субъединицы NA1 гемагглютинина. Вопросы вирусологии. 2010; 4: С. 4–9.
45. Чучалин А.Г. Патологическая анатомия лёгких при гриппе А (Н1N1), по данным аутопсий. Пульмонология. 2010; 1: С. 5-11.
46. Цинзерлинг В.А., Васильева М.В., Эсауленко Е.В. и др. Анализ летальных исходов при гриппе А/Н1N1/PDM09 в эпидемический сезон 2015-2016гг. Инфекционные болезни. 2016; 14(4): С. 80-83.
47. Mauad T. Lung pathology in fatal novel human influenza A(H INI) infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010; 181(1): P. 72-79.
48. Эсауленко Е.В., Го А.А., Сухорук А.А., Понятишина М.В., Позднякова М.В. Грипп: современные диагностические возможности и терапевтические подходы. Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Сер. Библиотека педиатрического университета. Санкт-Петербург, 2015: 48с.
49. Львов, Д.К. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецептор-связывающем сайте гемагглютинина в штамме пандемического вируса гриппа Н1N1 от пациентов с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания. Вопросы вирусологии. 2010; 55 (3): С. 15-18.
50. Киселёв О.И., Маринец И.Г., Соминина А.А. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. СПб.: Боргес, 2003. – 244 с.
51. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В. И. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. – М., 2012. – 496 с.
52. Малышев Н.А., Эсауленко Е.В., Яковлев А.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых пациентов (с моделями пациентов). Современная медицина; 2015: С. 2-56.
53. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017.–220 с.
54. Отчет о 5-м совместном совещании Европейского регионального бюро ВОЗ/ECDC по эпиднадзору за гриппом. WHO, Будапешт, Венгрия, 14-16 июня 2016 г.
55. Голохвастова Н.О. Особенности современного течения гриппа А (Н1N1 sw1). Клиническая медицина. 2012; 6: С. 18-25.
56. Колобухина Л.В. Эпидемический сезон 2013 – 2014 гг. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия. Терапевтический архив. 2014; 86 (10): С. 52-59.
57. Карпова Л. С., Поповцева Н. М., Столярова Т. П. и др. Эпидемия гриппа в России в сезон 2014–15 гг. Microbiology Independent Research Journal. 2015; 2 (1): С.19–26.
58. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А. и др. 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.

59. Summary of WHO Technical Consultation: H1N1pdm Mortality Estimates, 25-26 October 2011.
60. Estimating Seasonal Influenza-Associated Deaths in the United States. URL: [http://www.cdc.gov/flu/about/disease/us\\_flu-related\\_deaths.htm](http://www.cdc.gov/flu/about/disease/us_flu-related_deaths.htm)
61. Карпова Л.С., Волик К.М, Столяров., К.А. и др. «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, №10:8-11.
62. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO, 2010.
63. Инфекционные болезни. Национальное руководство. Под ред. акад. РАМ Н.Д. Ющука, акад. РАЕН Ю.Я. Венгерова. М.: Издательство ГЭОТАР-Медиа, 2010. –1047 с.
64. Lee N., Ison M. G. Diagnosis, management and outcomes of adults hospitalized with influenza. *Antivir. Ther.* 2012; 17: P.143-157.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Irving SA, Vandermause MF, Shay DK, Belongia EA. Comparison of nasal and nasopharyngeal swabs for influenza detection in adults. *Clin Med Res.* 2012;10(4):215-218.
70. 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.
71. Hernes S.S., Quarsten H., Hamre R., et al. A comparison of nasopharyngeal and oropharyngeal swabbing for the detection of influenza virus by real-time PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):381-385.
72. 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.
73. Sonal G., Kriengkrai P., Prabda P. et al. The acceptability and validity of self-collected nasal swabs for detection of influenza virus infection among older adults in Thailand. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017; 11(5): 412–417.
74. Akmatov MK, Gatzemeier A, Schughart K, Pessler F. Equivalence of self- and staff-collected nasal swabs for the detection of viral respiratory pathogens. *PLoS One.* 2012;7(11):e48508.
75. Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции. Клинические рекомендации, Москва, 2016:62 с.
76. Яцышина С.Б., Миненко А.Н., Кушакова Т.Е. и др. Пандемичный грипп А/Н1N1(SW2009) в России: эпидемиология, диагностика, клиническая картина и лечение. *Терапевтический архив.* 2010; 11: P.10-14
77. Сухорук А.А. Использование молекулярно-биологического метода (ПЦР) в идентификации вируса гриппа А/Н1N1/California у пациентов ОРВИ в период эпидемического подъёма заболеваемости в Санкт-Петербурге в 2009 году. *Вестник гематологии.* 2010; 6 (1): С. 66-67.

78. Лободанов С.А., Никонова А.А., Файзулов Е.Б. и др. Оценка эффективности дифференциальной диагностики гриппа методом мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реального времени. Вопросы вирусологии. 2012; 57(1): С. 42-45.
79. Dare R., Zhu Y, Williams JV., et al. Detection of Influenza by Real Time RT-PCR is Not Affected by Delays in Specimen Processing of Respiratory Samples. J Med Virol. 2016; 88(11): 1891–1895.
80. Гребенникова Т.В., Забережный А.Д., Алипер Т.И. Молекулярная диагностика гриппа. Вестник Российской академии медицинских наук. 2011;5: С. 28-34.
81. Никонова А. А., Успенская Е. С., Лободанов С. А. и др. Применение метода мультиплексной ПЦР с детекцией в режиме реального времени для дифференциальной диагностики респираторных вирусных инфекций. Журн. микробиол. 2009; 1:С. 67-70.
82. Beck E.T., Jurgens L.A., Kehl S.C. et al. Development of a rapid automated influenza A, influenza B, and respiratory syncytial virus A/B multiplex real-time RT-PCR assay and its use during the 2009 H1N1 swine-origin influenza virus epidemic in Milwaukee, Wisconsin. J. Mol. Diagn. 2010;12 (1): P. 74-81.
83. Bellau-Pujol S., Vabret A., Legrand L. et al. Development of three multiplex RT-PCR assays for the detection of 12 respiratory RNA viruses. J. Virol. Meth. 2005; 26 (1-2): P. 53-63.
84. Antoniol S., Fidouh N., Ghazali A., et al. Diagnostic performances of the Xpert® Flu PCR test and the OSOM® immunochromatographic rapid test for influenza A and B virus among adult patients in the Emergency Department. J Clin Virol. 2018;99-100:5-9.
85. Дробченко С.Н., Ривец Б., Сэмюэльс Ф. Новые экспресс-тесты для диагностики гриппа. Поликлиника. 2010; 4: С. 18.
86. Мальчиков И.А., Аминев Р.М., Рубова С.Р. и др. Сравнительная эффективность методов, применяемых для диагностики гриппа на современном этапе. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2010;17: С. 8-10.
87. Hurt A.C. Performance of six influenza rapid tests in detecting human influenza in clinical specimens. J Clin Virol. 2007; 39: P. 132-135.
88. Merckx J., Wali R., Schiller I., et al. Diagnostic Accuracy of Novel and Traditional Rapid Tests for Influenza Infection Compared With Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(6):394-409.
89. Choi Y.J., Nam H.S., Park J.S. et al. Comparative analysis of the multiple test methods for the detection of pandemic influenza A/H1N1 2009 virus. J Microbiol Biotechnol. 2010; 20(10):1450–1456.
90. Choi WS, Noh JY, Huh JY et al. The clinical usefulness of the SD Bioline Influenza Antigen Test(R) for detecting the 2009 influenza A (H1N1) virus. Yonsei Med J. 2011; 52(4):683–685.
91. Tai CF, Lu CY, Shao PL et al. Rapid-test sensitivity for novel swine-origin pandemic influenza A. J Formos Med Assoc. 2012; 111(8):427-430.
92. Riley S., Kwok K. O., Wu K. M. et al. Epidemiological characteristics of 2009 (H1N1) pandemic influenza based on paired sera from a longitudinal community cohort study. PLoS Medicine. 2011; 8: P.e1000442.
93. Rahman M., Kieke B.A., Vandermause M.F., Mitchell P.D., Greenlee R.T., Belongia E.A. 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: P.413-418.
94. 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.
95. Рахманова А.Г., Полушин Ю.С., Яковлев А.А. и др. Методические рекомендации по лечению пациентов тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы СПб ГУЗ Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина). СПб, 2009. – 45с.

96. Серебрякова О.М., Романова Е.Н., Говорин А.В. и др. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у пациентов гриппом А(Н1N1). Клиническая медицина. 2012; 6: С.70-72.

97. Лопатин А.С., Свистушкин В.М. Острый риносинусит: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации. М.: Российское общество ринологов. -2009-26с.

98. Острый риносинусит. Клинические рекомендации. М-Ростов-на-Дону: Общероссийская общественная организация "Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации".- 2014-27с.

99. EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Executive Summary Allergy 2005, 60;5:583-601.

100. Клинические рекомендации "Грипп у беременных"  
<http://www.influenza.spb.ru/files/publications/rri-influenza-pregnancy-clinical-guidelines-2015.pdf>

101.URL:[http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/surveillance/WHO\\_case\\_definition\\_swine\\_flu\\_2009\\_04\\_29.pdf](http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/surveillance/WHO_case_definition_swine_flu_2009_04_29.pdf)  
(Annex 3)

102. ВОЗ. Информационный бюллетень. Грипп. Ноябрь 2016 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>

103. Диагностика и интенсивная терапия гриппа А(Н1N1) pdm 2009 осложнённого течения. Клинические рекомендации, подготовленные общероссийской общественной организацией (Федерация анестезиологов и реаниматологов) 2017г.

104. Protocol for the Use of Oseltamivir (and Zanamivir) for the Post-Exposure Prophylaxis and Treatment of Seasonal Influenza (A or B) for 'At-Risk' Inpatients (Version 5 – October 2014), NICE

105. Клинические методы ведения пациентов, инфицированных пандемическим вирусом гриппа А(Н1N1)2009: переработанное руководство, ВОЗ 2009:8с.

106. Li TC, Chan MC, Lee N Clinical Implications of Antiviral Resistance in Influenza Viruses 2015; 7 (9): 4929–4944.

107. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season WHO February 2016:7р.

108. Sominina A., Burtseva E., Eropkin M., et al. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012. American Journal of Infectious Diseases 2013; 9 (3): 77-93.

109. Львов Д.К., Чучалин А.Г., Шестакова И.В. и др. Методические рекомендации «Диагностика и лечение гриппа у взрослых пациентов в эпидемический сезон 2016-2017гг.» <http://ia-irf.ru/upload/iblock/1f2/1f2bd1205d716438f32c1ab9f11e9e1c.PDF>

110. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. Canadian Medical Association Journal. 2003; 1689(1): P. 49-57.

111. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. Nat. Rev. Drug. Disc. 2006; 5: P.1015-1021.

112. Kawai N. A comparison of the effectiveness of oseltamivir for the treatment of influenza A and influenza B: a Japanese multicenter study of the 2003–2004 and 2004–2005 influenza seasons. Clin. Infect. Dis.2006; 43 (4): P. 445-446.

113. Kaiser L. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. Arch. Intern. Med. 2003; 163: P. 1167-1172.

114. Dixit R., Khandaker G., Ilgoutz S. et al. Emergence of oseltamivir resistance: control and management of influenza before, during and after the pandemic. Infect Disord Drug Targets. 2013; 13 (1): P.34-45.

115. Савенкова М.С. Новый отечественный препарат Номидес (осельтамивир) для лечения гриппа у детей и взрослых. Эффективная фармакотерапия. 2016;40:4-8.

116. Oxford J.S. Targeting influenza virus neuraminidase a new strategy for antiviral therapy. *Drug Discovery Today*. 1998; 3: P.44856.
117. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D.M.E. et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355: P.1845-1850.
118. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza. *JAMA* 2000; 283: P.1016-1024.
119. Bardsley-Elliot A., Noble S. Oseltamivir. *Drugs*. 1999; 58: P.851-860.
120. Winqvist A.G., Fukuda K., Bringes C.B. et al. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Recomm Rep*. 1999; 48(RR14): P.1-9.
121. Leneva I.A., Roberts N., Govorkova E.A. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses. *Antiviral. Research* 2000; 48: P.101-115.
122. Деева Э.Г., Мельникова Т.И. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009; 4 (47): С. 38-43.
123. Leneva I.A., Burtseva E.I., Yatsyshina S.B. et al. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010-2011 influenza season in Russia. *Int J Infect Dis*. 2016;43: P.77-84.
124. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ*. 2014;9;348:g2547.
125. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Афанасьева О.И. и др. Осельтамивир – средство противовирусной терапии гриппа А(Н1N1 )PDM09 у детей и взрослых. *Детские инфекции*. 2016;15(3): С. 19-24.
126. Баранова И.П., Свистунова Н.В. Сравнительное исследование эффективности антивирусных препаратов в комплексном лечении гриппа. *Инфекционные болезни*. 2014;12(2): С. 46-53.
127. Васильев Ю. Ингибиторы нейраминидазы для специфической профилактики и терапии гриппозной инфекции. *Врач*. 2014; 2: С.17-19.
128. Cass L.M.R., Brown J., Pickford M. et al. Pharmacoscintigraphic evaluation of lung deposition of inhaled zanamivir in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 1999; 36(suppl 1): P.21-31.
129. The MIST (Management of Influenza in the Southern Hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections. *Lancet* 1998; 352: P.1877-1881.
130. Matsumoto K., Ogawa N., Nerome K. et al. Safety and efficacy of the neu-raminidase inhibitor zanamivir in treating influenza virus infection in adults: results from Japan. *Antiviral Ther*. 1999;4: P.61-68.
131. Murphy K.R., Pauksens K., Stein W.J. et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir for the treatment of influenza in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: A double-blind, randomised, pPlacebo-controlled, multicentre study. *Clin. Drug. Invest*. 2000; 20(5): P.337-349.
132. Daniel M.J., Barnett J.M., Pearson B.A. The low potential for drug interactions with zanamivir. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 36(Suppl 1): P.41-50.
133. Kadam R.U., Wilson I.A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(2):P.206-214.
134. Bulgakova V.A., Poromov A.A., Grekova A.I.. et al. Pharmacoepidemiological study of the course of influenza and other acute respiratory viral infections in risk groups. *Ter Arkh*. 2017;89(1): P62-72.
135. Leneva IA, Burtseva EI, Yatsyshina SB, et al. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010-2011 influenza season in Russia. *Int J Infect Dis*. 2016;43:77-84..

136. Shi L., Xiong H., He J. et al. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo. *Arch. Virol.* 2007; 152: P.1447-1455.
137. Kiselev O.I., Maleev V.V., Deeva É.G. et al. Clinical efficacy of arbidol (umifenovir) in the therapy of influenza in adults: preliminary results of the multicenter double-blind randomized placebo-controlled study ARBITR. *Ter Arkh.* 2015;87(1):P.88-96.
138. Kramarev S.A., Moshchich A.P. The treatment of influenza and acute respiratory viral infections. *Lik Sprava.* 2013;2: P.99-106.
139. Liu Q., Xiong H.R., Lu L., Liu Y.Y., Luo F., Hou W., Yang Z.Q. Antiviral and anti-inflammatory activity of arbidol hydrochloride in influenza A (H1N1) virus infection. *Acta Pharmacol Sin.* 2013; 34(8): P.1075-1083.
140. Kadam R.U., Wilson I.A. Structural basis of influenza virus fusion inhibition by the antiviral drug Arbidol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(2):206-214.
141. Ленева И.А., Гуськова Т.А. Арбидол – эффективный препарат для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ: обзор результатов клинических исследований. *РМЖ.* 2008; 16 (29): С.1972-1976.
142. Якимова С.С. Стратегия противовирусной терапии при гриппе как лечение и профилактика тяжелых осложнений: обзор результатов клинических исследований препарата Арбидол. *Consilium Medicum.* 2010;12 (4): С.21-24.
143. Ситников И. Г., Еганян Г. А., Гроппа Л. Г., и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования. *Лечащий врач,* 2015, № 9. С. 95-99.
144. Миронов И.Л., Ратникова Л.И. Триазавирин: изучение клинической эффективности при гриппозной инфекции. *Поликлиника.* 2015. № 5-3. С. 54-55.
145. 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;
146. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1). *Антибиотики и химиотерапия.* 2007. Т. 52. № 11-12. С. 18-20;
147. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др. Лечебная эффективность нового отечественного химиопрепарата Триазавирин в отношении возбудителя возбудителя гриппа А (H5N1). *Антибиотики и химиотерапия.* 2011. Т. 56. № 1-2. С. 10-13;
148. Сологуб Т.В., Токин И.И., Мидикари А.С., Цветков В.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом. *Инфекционные болезни.* 2017. Т. 15. № 3. С. 25-32. 149. Деева Э.Г., Киселев О.И., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования. *Эпидемиология и инфекционные болезни,* №5, 2013.С. 20-26;
150. Киселев О.И., Деева Э.Г., Мельникова Т.И. и др. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования. *Вопросы вирусологии.* – 2012. – № 6. – С. 9-12
151. Колобухина Л.В., Малышев Н.А., Меркулова Л.Н. и др. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении пациентов гриппом. *Русский Медицинский Журнал.* 2008; 22: С. 23-29.
152. Шишкина Л.Н., Небольсин В.Е., Кабанов А.С. и др. Эффективность Ингавирина in vitro и in vivo в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1/09)v. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2011; 2: С.93-96.
153. Логинова С.Я., Борисевич С.В., Максимов В.А. и др.. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). *Антибиотики и химиотерапия.* 2008; 53: С.7-8.

154. Шишкина Л.Н., Небольсин В.Е., Скарнович М.О. и др. Изучение эффективности Ингавирина in vivo в отношении штаммов пандемического вируса гриппа А(Н1N1/09)v. Антибиотики и химиотерапия. 2010; 55: С. 45-47.
155. Lvov DK, Kolobukhina LV, Burtseva EI, et al. The 2015-2016 epidemic season in Russia and the world: Circulation of influenza viruses, trends in incidence, clinical aspects, and treatment algorithm Ter Arkh. 2016;88(11):112-120.
156. Kolobukhina LV, Merkulova LN, Shchelkanov Miu, et al. Pandemic influenza in Russia: specific features of clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease. Ter Arkh. 2011;83(9):48-53..
157. Kolobukhina LV, Shchelkanov Miu, Merkulova LN et al. Etiotropic therapy of influenza: lessons from the last pandemic. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2011;(5):35-40.
158. Zarubaev V.V., Garshinina A.V., Kalinina N.A. et al. 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): P.1518-1534.
159. Зарубаев В.В., Беляевская С.В., Сироткин А.К. и др. Влияние Ингавирина на ультраструктуру и инфекционность вируса гриппа in vitro и in vivo. Вопросы вирусологии. 2011;5: С.21-25.
160. Ершов Ф. И., Киселев О. И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). — М.: Гэотар —Медиа, 2005. — 356 с.;
161. Малеев В. В., Киселев О. И., Сологуб Т. В., и др. Использование препаратов «Ингарон» и «Альфарона» в лечении и профилактике гриппа, в том числе птичьего происхождения. Врач. Новое в медицине.- 2006.-С.49-53;
162. Сологуб Т.В., Голобоков Г.С., Цветков В.В., Токин И.И. Интерферон гамма в терапии гриппа и других респираторные вирусных инфекций. Медицинский совет. 2015. № 7. С. 54-58;
163. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Малышев Н.А. 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. 174-178.
164. Сологуб Т.В., Эсауленко Е.В., Деева Э.Г., Йолла И. Гамма-инферферон: обоснование и перспективы применения в инфекционной практике. Медлайн-экспресс. 2006. № 2-3. С. 21-23.
165. Sologub TV, Tsvetkov VV. Kagocel in the therapy of influenza and acute respiratory viral infections: Data analysis and systematization from the results of preclinical and clinical trials. Ter Arkh. 2017;89(8):113-119.
166. Ershov F.I., Boev B.V., Ershov I.F. Mathematic prognosis of kagocel effectiveness for prophylaxis and therapy of influenza. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2014;(5):50-53.
167. Кареткина Г. Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // Лечащий врач. — 2009.-№9
168. Sel"kova EP, Iakovlev VN, Semenenko TA, Filatov NN, Gotvianskaia TP, Danilina GA, Pantiukhova TN, Nikitina GIu, Tur"ianov MKh (2001). «Evaluation of amyxin effect in prophylaxis of acute respiratory viral infections» (Russian). Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. (3): 42-6;
169. Semenenko T.A., Selkova E.P., Nikitina G.Y., et al. Immunomodulators in the prevention of acute respiratory viral infections. Russ J Immunol. 2002 Jul;7(2):105-114.
170. Sel"kova EP, Semenenko TA, Nosik NN, Iudina TI, Amarian MP, Lavrukina LA, Pantiukhova TN, Tarasova GIu (2001). «[Effect of amyxin--a domestic analog of tilorone--on characteristics of interferon and immune status of man]» (Russian). Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.(4): 31-5;
171. Калюжин О.В. Тилорон как средство выбора для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. Лечащий врач. - 2013. - №10. - С. 43;

172. Селькова Е., Волчецкий А., Лапицкая А. Индукторы интерферонов в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа. Врач. 2013. № 4. С. 48-54. 3. Будневский А.В. и др. Анализ комплаенса и эффективности профилактики острых респираторных инфекций у пациентов хронической обструктивной болезнью легких с применением тилорона. Пульмонология. 2016;26(2):201-207;
174. Волчек И.В. Профилактическая и лечебная эффективность амиксина при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях. TERRA MEDICA. 2003; 1 (29): 17–20;
175. Ершов Ф.И., Григорян С.С. Рекомендации по применению препарата Амиксин в клинической практике. Пособие для врачей. М., 2007;
176. Tazulakhova EB1, Parshina OV, Guseva TS, Ershov FI. Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. J Interferon Cytokine Res. 2001;21(2):65-73.5
177. 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; 207-213;
178. Сепиашвили Р.И. Иммуномодулирующие препараты в клинической практике: классификация, основные принципы и методы применения, показания и противопоказания. Аллергология и иммунология. 2015;16 (2): С. 189-195.
179. Silin D.S., Lyubomska O.V., Ershov F.I. et al. Synthetic and natural immunomodulators acting as interferon inducers. Curr Pharm Des. 2009;15(11): P.1238-1247.
180. Tazulakhova E.B., Parshina O.V., Guseva T.S., Ershov F.I. Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers. J Interferon Cytokine Res. 2001;21(2): P.65-73.
181. Охотников С. В., Васильев М. Ю., Поваженко А. А. Иммунологическая реактивность у вахтовых работников в условиях Крайнего Севера и ее коррекция. Медицинская иммунология. 2000; 2 (1): С. 93-96
182. Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н. Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. Вопросы вирусологии. 2015; 60 (2): С.5-10.
183. Савенкова М.С., Савенков М.П. Обоснованный выбор иммуномодулирующих препаратов с противовирусным действием. Фарматека. 2015;11(304): С. 17-22.
184. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. Лечащий врач. 2009;10: С. 36-40.
185. Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидемическом сезоне 2015-2016гг. Лечащий врач. 2015;11: С. 46-54.
186. Бабанов С.А. Индукторы интерферона в лечении и профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций. Справочник поликлинического врача. 2012; 11: С. 31-36.
187. Moore N., Le Parc J.M., van Ganse E. et al. Tolerability of ibuprofen, aspirin and paracetamol for the treatment of cold and flu symptoms and sore throat pain. Int J Clin Pract 2002;56(10):732-4.
188. Spivak N.I., Grabchenko N.I., Lazarenko L.N. et al. The antibacterial efficacy of preparations of interferon and its inducers. Mikrobiol Z. 1999; 61(1): P. 32-45.
189. Громов М.И. Иммуномодуляторы и активаторы репарации в хирургии. Поликлиника. 2009; 3: С. 81-84.
190. Земсков М.А., Деева Ю.А., Токмаков А.И. и др. Фармакологическая иммунокоррекция в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний. Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. 2008; 31: С.23-27.
191. Путинцева О.В., Артюхов В.Г., Сиделева Н.Н. Влияние препарата Неовир на уровень экспрессии CD3-комплексов Т-лимфоцитами крови доноров при различных сроках инкубации. Современная биология: вопросы и ответы. Материалы I Международной научной конференции. 2012; С. 100-103.

192. Азнабаева Л.М., Киргизова С.Б. Лекарственная регуляция антилизоцимной активности стафилококков. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;2: С. 46-47.
193. Фомина М.В., Киргизова С.Б., Азнабаева Л. М., Михайлова Е.А. Новые возможности лекарственных препаратов, используемых в терапии бактериальных инфекций для профилактики бактерионосительства. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2015;10(185): С.279-281.
194. Михайлова Е.В., Киргизова С.Б., Миронов А.Ю. Санация стафилококкового бактерионосительства – новые возможности и перспективы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; 60(7): С. 56-57.
195. Лещенко И.В. Внебольничная пневмония у взрослых: диагностика и лечение в амбулаторных условиях. *Фтизиатрия и пульмонология*. 2017;3(16):50-63.
196. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. *Пособие для врачей*. М., 2010.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. 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.
207. 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.
208. 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.
209. 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.

210. 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.
211. 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.
212. 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.
213. Hayden F.G. Atmar R.L., Schilling M. et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med.* 1999;341: P.1337-1338.
214. Welliver R. Monto A.S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(6): P.748-754.
215. Лыткина И.Н., Малышев Н.А. Профилактика и лечение гриппа и острых респираторных вирусных инфекций среди эпидемиологически значимых групп населения. *Леч. Врач.* 2010; 10: 65-69.
216. Позднякова М.Г., Ерофеева М.К., Максакова В.Л. Неспецифическая профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных заболеваний. *РМЖ.* 2011;19 (2): С. 84-88.
217. Романцов М.Г., Зарубаев В.В., Коваленко А.Л. Грипп А/Н1N1 – типичная эмерджентная инфекция. Вопросы терапии и экстренной профилактики. *Вестник гос. мед. академии им. И.И. Мечникова.* 2009; 2: 168 – 172.
218. Сологуб Т.В., Шульдяков А.А., Романцов М.Г. и др. Циклоферон как средство лечения и экстренной профилактики гриппа и ОРВИ (многоцентровое рандомизированное контрольно-сравнительное исследование). *Антибиотики и химиотерапия.* 2009; 54: 7 – 8.

# Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Шестакова И.В.**, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
2. **Эсауленко Е.В.**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
3. **Яковлев А.А.**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; главный врач Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»;
4. **Погромская М.Н.**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эксперт Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина»;
5. **Сухорук А.А.**, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Все члены рабочей группы являются членами Некоммерческой корпоративной организации «Международная ассоциация специалистов в области инфекций» («МАСОИ»)

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.

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

**Таблица П1. Уровни достоверности доказательности**

Уровень достоверности	Тип данных
1a	Мета анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно хорошо выполненное квази-экспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные не экспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Экспертное консенсусное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

**Таблица П2. Уровни убедительности рекомендаций**

Уровень убедительности	Основание рекомендации
A	Основана на клинических исследованиях хорошего качества, по своей тематике непосредственно применимых к данной специфической рекомендации, включающих по меньшей мере одно РКИ
B	Основана на результатах клинических исследований хорошего дизайна, но без рандомизации
C	Составлена при отсутствии клинических исследований хорошего качества, непосредственно применимых к данной рекомендации

## 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 17 сентября 1998г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний».
2. Федеральный закон Российской Федерации от 29 ноября 2010г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
3. Федеральный закон от 21 ноября 2011г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 9 августа 2005г. № 494 «О порядке применения лекарственных средств у пациентов по жизненным показаниям».
5. Приказ Минздравсоцразвития России от 27 декабря 2011г. № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 31 января 2012г. № 69н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослым пациентом при инфекционных заболеваниях».
7. Приказ Минздрава России от 20 декабря 2012г. № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников»
8. Приказ Минздрава России от 07 октября 2015г. № 700н «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование».
9. Приказ Минздрава России от 17 декабря 2015г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
10. Приказ Минздрава России от 15 июня 2016г. № 520н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
11. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» (утверждены Постановлением Врио Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 ноября 2013г. N 63)

Форма помощи

Медицинская помощь оказывается в форме:

- экстренной медицинской помощи;
- неотложной медицинской помощи;

Условия оказания медицинских услуг

Медицинская помощь оказывается в виде:

- первичной медико-санитарной помощи;
- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь взрослым пациентом гриппом может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь пациентам оказывается в амбулаторных условиях.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-терапевтом участковым, врачом общей практики (семейным врачом) в амбулаторных условиях.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь осуществляется врачом-инфекционистом медицинской организации, оказывающим медицинскую помощь пациентам в амбулаторных условиях.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь оказывается в условиях стационара врачами-инфекционистами и другими врачами-специалистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение пациентов осуществляется в условиях стационара по направлению врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших грипп.

## **Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**

## Приложение В. Информация для пациентов

Грипп – острое вирусное заболевание, пик заболеваемости которым приходится на осеннее-зимний период.

Источник гриппозной инфекции является больной человек со стертыми или явными формами болезни. Путь передачи – воздушно-капельный. Максимально заразным человек является в первые дни заболевания, когда вирус с каплями слизи во время чихания и кашля начинает выделяться во внешнюю среду.

Грипп начинается остро с резкого подъема температуры до 38<sup>0</sup>С и выше, с сухим кашлем или першением в горле, и сопровождается симптомами общей интоксикации: ознобом, болями в мышцах, головной болью (лобная область, область надбровных дуг), болью в глазных яблоках; насморк обычно начинается спустя 3 дня после снижения температуры тела. Кашель сопровождается болью за грудиной. Грипп может протекать тяжело и представлять угрозу жизни человека. Тяжелое течение гриппа сопровождается поражением нижних дыхательных путей с развитием пневмонии и (или) признаками дыхательной недостаточности: появляется одышка или затрудненное дыхание в покое, цианоз носогубного треугольника. При тяжелых формах гриппа могут развиваться отек легких, сосудистый коллапс, отек мозга, геморрагический синдром, присоединяться вторичные бактериальные осложнения.

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.

Как не заболеть гриппом:

- мыть руки как можно чаще, рекомендуется использование дезинфицирующих салфеток или кожного антисептика;
- избегать контакта лица, особенно носа, рта и глаз, с грязными и даже чистыми руками, другими объектами;
- при кашле, чихании прикрывать рот и нос одноразовыми салфетками, которые после использования нужно выбрасывать;
- сократить время пребывания в местах массового скопления людей и в общественном транспорте;
- избегать контактов с лицами, имеющими признаки заболевания;
- носить медицинскую маску. Маску необходимо менять каждые 4 часа;
- осуществлять влажную уборку в помещениях несколько раз в день, обеспечить проветривание и увлажнение воздуха;
- вести здоровый образ жизни (полноценный сон, сбалансированное питание, физическая активность).

В целях повышения устойчивости организма к респираторным вирусам, в первую очередь, к вирусам гриппа, как мера неспецифической профилактики, могут использоваться различные препараты и средства, повышающие иммунитет. Профилактические лекарственные препараты можно принимать только по рекомендации врача! В случаях появления признаков инфекционного заболевания необходимо немедленно обратиться к врачу за квалифицированной медицинской помощью.

# Приложение Г.

№	Синдром	Клинические проявления	Патогенетическое обоснование	Морфологический субстрат
1.	Интоксикация (постоянно при эпидемическом гриппе, в межэпидемический период может быть выражена минимально или отсутствовать)	Выраженная слабость, снижение аппетита, головная боль, боли в глазных яблоках, миалгия, артралгия	«Цитокиновый шторм» - гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне недостаточности противовоспалительных. Наиболее типична их гиперпродукция пораженными вирусом альвеолярными макрофагами. Рассматривается и как неспецифическая системная воспалительная реакция.	Неравномерное полнокровие, обратимые альтеративные изменения клеток в различных органах. Характерные вирусиндуцированные изменения в респираторных отделах легких.
2.	Лихорадка (постоянно при эпидемическом гриппе, в межэпидемический период может быть выражена минимально или отсутствовать)	Повышение температуры тела до 38,5 – 40°C	Типовой патологический процесс, возникающий при действии пирогенов, вследствие перестройки центров терморегуляции на новый уровень функционирования.	Отсутствует
3.	Трахеит (очень характерен для тяжелого течения в любой период). В межэпидемический период возможен назофарингит.	Ощущение «першения», «саднения», «жжения» за грудиной (по ходу трахеи), мучительный сухой кашель.	Гематогенное или контактное распространение вируса на эпителий респираторных путей. Вирус гриппа тропен к мерцательному эпителию респираторного тракта.	Вирус гриппа, размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вызывает их альтернативные изменения. Некроз эпителия может приводить к вирусемии и способствует присоединению вторичной бактериальной микрофлоры, прежде всего стафилококков.
4.	Геморрагический (только в эпидемический период, частота существенно варьирует)	Носовые кровотечения, геморрагические высыпания. При тяжелом и нарастающем токсикозе уже в течение 1–2 суток заболевания может развиться бронхит с геморрагическим компонентом	Обусловлен тропностью вируса гриппа к сосудистой стенке, приводящее к нарушению тонуса, эластичности, проницаемости сосудистой стенки, ломкости капилляров. Нарушение микроциркуляции.	Распространенные полнокровие и кровоизлияния (чаще диапедезные, петехиальные) в легких и других органах.
5.	Диспепсический (только в некоторые эпидемические периоды)	Диарея - отличительная особенность гриппа, вызванного вирусом гриппа A/H1N1 pdm09. Пациенты отмечают дискомфорт в животе, диарея развивается на 2 – 3-и сутки от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей, с частотой 2 – 11 раз/сут. Функция кишечника, как правило, нормализуется через 1-2 сутки. Снижение аппетита до анорексии, тошнота иногда рвота, боли в животе чаще в эпигастриальной области.	Тропизм некоторых штаммов вируса гриппа к эпителию тонкой кишки	При гистологическом изучении отмечаются цитопролиферативные изменения энтероцитов, в которых вирус может определяться различными методами. Отмечается их увеличение в объеме и бледное окрашивание. В лимфатическом аппарате кишечника вначале определяется умеренная гиперплазия дендритных клеток. В дальнейшем энтероциты, иногда на значительном протяжении, некротизируются.
6.	Менингеальный (обычно в эпидемический период, частота в разные годы варьирует)	Головная боль, рвота, легкая ригидность затылочных мышц, иногда «затуманенное» сознание	Существование нейротропных штаммов, способных индуцировать появление в ликворе антител и интерферона	Наличие в ЦНС: - гемо- и ликвородинамических изменений -прямого цитопатического действия вируса на головной мозг (прежде всего в мягких мозговых оболочках и хориоидальных сплетениях).
7.	Иммунодефицит (может развиваться как в эпидемический, так и межэпидемический периоды)	Легкость развития «постгриппозных» осложнений, прежде всего пневмоний.	Способность многих штаммов вируса гриппа к цитопатическому эффекту в центральных и периферических органах иммуногенеза	Выявление вируса (его РНК или антигенов) в органах иммуногенеза, наряду с характерными цитопатическими изменениями.
8.	Респираторный дистресс-синдром: или тяжелое альвеолярное повреждение (характерно для некоторых эпидемических периодов).	Острая дыхательная недостаточность развивается в течение нескольких дней, часов или даже минут. Сначала человек испытывает одышку, обычно сопровождаемую быстрым поверхностным дыханием. Кожа покрывается пятнами или синееет. Затем наступает летальный исход.	Сочетание воспалительных, некробактериальных, десквамативных, дистрофических изменений, циркуляторных расстройств и регенераторных процессов в легких	Альвеолы, заполненные отечной серозно-геморрагической жидкостью, содержащей фибрин, мононуклеары и нейтрофильные гранулоциты, с формированием «гвизлиновых мембран», гипоксемией, приводящих к летальному исходу.

## Приложение Г2. Правила забора материала для лабораторного исследования на грипп [75].

- Мазки со слизистой оболочки носоглотки и задней стенки ротоглотки берут после полоскания полости рта кипяченой водой комнатной температуры. Если полость носа заполнена слизью, перед процедурой рекомендуется провести высмаркивание. В течение 6-ти часов перед процедурой нельзя использовать медикаменты, орошающие носоглотку или ротоглотку и препараты для рассасывания во рту. У взрослых мазки со слизистой носоглотки берут сухим стерильным назофарингеальным вельюр-тампоном на пластиковом аппликаторе или сухим стерильным зондом из полистирола с вязким тампоном (предпочтительно для сбора биологического материала для ПЦР с целью последующей изоляции культуры вируса). Зонд

вводят легким движением по наружной стенке носа на глубину 2 – 3 см до нижней раковины, слегка опускают книзу, вводят в нижний носовой ход под нижнюю носовую раковину, делают вращательное движение и удаляют вдоль наружной стенки носа. Общая глубина введения зонда должна составлять примерно половину расстояния от ноздри до ушного отверстия (не менее 5 см).

- Мазки из ротоглотки берут сухим стерильным зондом из полистирола с вязким тампоном вращательными движениями с поверхности миндалин, небных дужек и задней стенки ротоглотки, прижимая язык пациента шпателем.
- Мокроту (при глубоком откашливании) и эндотрахеальный аспират собирают в стерильные одноразовые герметично закрывающиеся контейнеры натошак после чистки зубов и полоскания полости рта водой. Пациента просят сделать несколько глубоких вдохов с задержкой дыхания на несколько секунд, затем с силой выдохнуть, что способствует появлению продуктивного кашля и очищению верхних дыхательных путей от мокроты. Для получения эндотрахеального аспирата затем присоединяют мукус-экстрактор через трубку-переходник к отсосу катетер вводится в глотку через полость рта, в результате чего провоцируется кашлевой рефлекс и проводится извлечение трахеального содержимого через стерильный катетер (6 – 7 размера) с помощью отсоса. Для получения индуцированной мокроты рекомендуется использовать упражнения дыхательной гимнастики и вибрационный массаж грудной клетки. Наибольшего эффекта достигают с помощью ингаляций с использованием гипертонического раствора хлорида натрия.
- Аутопсийный материал забирают стерильным инструментом из зоны поврежденной ткани объемом 1-3 см<sup>3</sup> инструментами (индивидуально для каждого органа).
- Каждый образец помещают в отдельную транспортную емкость со стабилизирующей средой и/или в пробирку с транспортной средой. Материал для исследования должен быть нативным (без фиксации формалином).

## **Приложение Г3. Алгоритм клинической сортировки пациентов с ГПЗ**



## Приложение Г4. Показания для перевода в отделение реанимации при установленном диагнозе гриппа (достаточно одного из критериев)

- начальные проявления и клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности;
- нарастающая и выраженная одышка;
- цианоз;
- ЧД более 30 в минуту;
- SpO<sub>2</sub> менее 90%;
- артериальное давление АД сист. менее 90 мм.рт.ст.;
- шок (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, симптом замедленного сосудистого пятна (более 3 сек.), лактат более 2 ммоль/л);
- дисфункция центральной нервной системы (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов);
- острая почечная недостаточность (мочеотделение менее 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения);
- печёночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы);
- коагулопатия (число тромбоцитов менее 100 тыс/мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней)

Транспортировка пациента осуществляется силами профильного отделения после консультации и в сопровождении врача – анестезиолога - реаниматолога.

## Приложение Г5. Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа

<b>Респиратор</b>	<p>Респиратор для проведения респираторной поддержки пациентом с ОРДС, вызванном гриппом A(H1N1) pdm09, должен удовлетворять следующим условиям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Современный респиратор для интенсивной терапии;</li> <li>• Автоматическая компенсация объема вследствие компрессии газа в контуре (или измерение в Y-трубке);</li> <li>• Экран, позволяющий наблюдать за кривыми давление/время и поток/время;</li> <li>• Мониторинг давления плато;</li> <li>• Измерение «внутреннего» РЕЕР или общего РЕЕР (PEEP<sub>tot</sub> = РЕЕР + РЕЕР<sub>i</sub>).</li> </ul> <p>Для транспорта пациентов внутри стационара рекомендуется использование транспортных респираторов последнего поколения, позволяющих проводить точную настройку РЕЕР, дыхательного объема (V<sub>T</sub>) и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FIO<sub>2</sub>) и оснащенных системами мониторинга, близкими к таковым у реанимационных респираторов.</p>
<b>Режимы вентиляции</b>	<p>Так как ни один режим респираторной поддержки не продемонстрировал свое преимущество при ОРДС, рекомендован выбор вентиляции, контролируемой по объему, вспомогательно-контролируемый режим (VAC). Данный режим, наиболее распространенный в современных ОРИТ и наиболее простой. Также рекомендован выбор постоянного инспираторного потока (прямоугольный профиль), 50-60 л/мин и использование инспираторной паузы 0,2-0,3 сек (для возможности проведения мониторинга давления плато).</p>

<b>Дыхательный объем</b>	Рекомендуется использование дыхательного объема ( $V_T$ ) 6 мл/кг должной массы тела. Должная масса тела рассчитывается по формуле: <ul style="list-style-type: none"> <li>Должная масса тела = <math>X + 0,91</math> (рост в см - 152,4).</li> <li>Женщины: <math>X = 45,5</math>. Мужчины: <math>X = 50</math>.</li> </ul> В таблице ниже представлен рекомендуемый $V_T$ в зависимости от пола пациента и его роста:																																				
	<table border="1"> <tr> <th>Рост (см)</th> <th>150</th> <th>155</th> <th>160</th> <th>165</th> <th>170</th> <th>175</th> <th>180</th> <th>185</th> <th>190</th> <th>195</th> <th>200</th> </tr> <tr> <th>Женщины <math>V_T</math> (мл)</th> <td>260</td> <td>290</td> <td>315</td> <td>340</td> <td>370</td> <td>395</td> <td>425</td> <td>450</td> <td>480</td> <td>505</td> <td>535</td> </tr> <tr> <th>Мужчины <math>V_T</math> (мл)</th> <td>290</td> <td>315</td> <td>340</td> <td>370</td> <td>395</td> <td>425</td> <td>450</td> <td>480</td> <td>505</td> <td>535</td> <td>560</td> </tr> </table>	Рост (см)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200	Женщины $V_T$ (мл)	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535	Мужчины $V_T$ (мл)	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535	560
	Рост (см)	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200																									
	Женщины $V_T$ (мл)	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535																									
Мужчины $V_T$ (мл)	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535	560																										
<b>Частота дыхания</b>	Рекомендуется использование частоты дыхания 20–35/мин, которая регулируется для достижения $PCO_2$ , при котором pH находится в диапазоне от 7,30 до 7,45. Изначально, выбирается частота дыхания, позволяющая добиться той же минутной вентиляции, что и до перевода пациента на протективную вентиляцию (с $V_T$ 6 мл/кг)																																				
<b>PEEP</b>	Рекомендован выбор такого уровня PEEP, чтобы добиться давления плато в диапазоне 28–30 см $H_2O$ , и при этом, общее PEEP (PEEP + PEEPi) не превышало бы 20 см $H_2O$ , и не было бы ниже 5 см $H_2O$ , т.е. PEEP должно быть в диапазоне 5–20 см $H_2O$ . Изначально PEEP выставляется на 8–10 см $H_2O$ , затем повышается на 2 см $H_2O$ каждые 3–5 мин для достижения нужного давления плато (28–30 см $H_2O$ ). При использовании $V_T$ 6 мл/кг, такой уровень PEEP обычно не вызывает нарушения гемодинамики. При возникновении артериальной гипотензии во время повышения уровня PEEP, рекомендована временная отсрочка повышения PEEP до восполнения объема циркулирующей жидкости.																																				
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Рекомендуется использование FiO <sub>2</sub> 30–100%, которая регулируется для достижения показателей оксигенации: <ul style="list-style-type: none"> <li>88 % <math>\leq SpO_2 \leq 95</math> %</li> <li>55 мм рт.ст. <math>\leq PaO_2 \leq 80</math> мм рт.ст.</li> </ul>																																				
<b>Седация миорелаксация</b>	- При тяжелых формах ОРДС в течение первых 24–48 часов рекомендована глубокая седация и начальная миорелаксация пациента. Затем необходима адаптация седации для достижения частоты дыхания $\leq 35$ /мин, хорошей синхронизации пациента с респиратором.																																				
<b>Маневры рекрутирования</b>	Маневры рекрутирования не могут быть рекомендованы для всех пациентов ОРДС. Маневры рекрутирования рекомендуются при развитии тяжелой десатурации во время случайного отсоединения контура от респиратора или аспирации секрета. Так как проведение данной процедуры может осложниться гемодинамическими нарушениями и баротравмой, маневры рекрутирования должны проводиться врачом (не медсестрой!), под тщательным клиническим контролем параметров пациента. Методика проведения маневра: CPAP 40 см $H_2O$ в течение 40 сек или транзитное повышение PEEP (для достижения давления плато = 40 см $H_2O$ ).																																				
<b>Трахеальная аспирация</b>	Для предотвращения дерекрутирования и десатурации рекомендуется проведение аспирации трахеобронхиального секрета без отсоединения контура от респиратора. Для защиты медицинского персонала рекомендуется использование закрытой системы аспирации.																																				
<b>Увлажнение вдыхаемой смеси</b>	Метод выбора кондиционирования воздушной смеси в данной ситуации – теплообменник (ТВО). При развитии респираторного ацидоза необходимо заменить ТВО на увлажнитель-подогреватель (для уменьшения инструментального мертвого пространства).																																				
<b>Фильтрация выдыхаемой смеси</b>	Фильтр между экспираторным контуром и экспираторным блоком респиратора позволяет защитить окружающую среду от вирусной контаминации. Фильтр абсолютно необходим, если используется увлажнитель-подогреватель. Установка фильтра в экспираторный контур позволяет избежать контаминации окружающей среды, независимо от способа увлажнения. В случае использования увлажнителя-подогревателя данный фильтр должен меняться регулярно, т.к. происходит его заполнение влагой.																																				
<b>Прональная позиция</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сеансы от 6 до 18 часов;</li> <li>Оценка эффективности: <math>PO_2</math> через 1 и 4 часа;</li> <li>Фиксация интубационной трубки и катетеров во время смены позиции;</li> <li>Профилактика пролежней +++;</li> <li>Изменение положения головы и рук каждый час.</li> </ul>																																				
<b>Ингаляционный NO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Начальная доза: 5 ppm;</li> <li>Подача газа в инспираторный контур;</li> <li>Использование привычных систем доставки для отделения;</li> <li>Оптимально – синхронизация с инсуффляцией (OptiNO®);</li> <li>Ежедневные попытки снижения дозы (2,5, 1, 0,5 ppm).</li> </ul>																																				
<b>Отлучение респиратора</b>	от Рекомендуется ежедневное проведение сеанса спонтанной вентиляции у пациентов, которые соответствуют следующим критериям: <ul style="list-style-type: none"> <li>Отсутствие потребности в вазопрессорах;</li> <li>Отсутствие седации;</li> <li>Выполнение простых команд.</li> </ul> Рекомендуется проводить сеанс спонтанной вентиляции в режиме: PS 7 см $H_2O$ , PEEP = 0, FiO <sub>2</sub> от 21 до 40%. Максимальная продолжительность сеанса – 2 часа, при плохой переносимости спонтанной вентиляции необходимо его немедленное прекращение. При хорошей переносимости сеанса спонтанной вентиляции пациенту показана экстубация.																																				

## Приложение Г6. Классификация гриппа по тяжести

Таблица 1. Критерии оценки тяжести течения гриппа

Признак	Характеристика признака			
	Легкая степень тяжести	Средняя степень тяжести	Тяжелая степень тяжести	Очень тяжелая степень
Лихорадка, проявления интоксикации	Лихорадка до 38,5°C	Лихорадка от 38,6 до 39,5°C	Лихорадка более 39,6°C. Сильная головная боль, ломота во всем теле, бессонница, анорексия, (отсутствие аппетита).	Лихорадка свыше 40,0°C. Бурно развивающиеся симптомы интоксикации.
Пульс и систолическое артериальное давление (САД)	Пульс – менее 90 уд/мин. САД – 110 мм рт. ст. и выше	Пульс 90 – 120 уд/мин. САД менее 110 мм рт. ст.	Пульс более 120 уд/мин, нередко аритмичен. САД менее 90 мм рт. ст. Тоны сердца глухие.	Пульс более 120 уд/мин, нередко аритмичен. САД менее 90 мм рт. ст. Тоны сердца глухие.
ЧДД	16 – 23	Более 24	Более 28	Более 28

Выраженность явлений	катаральных	Умеренная головная боль и катаральные явления (умеренный кашель, насморк)	Сухой мучительный кашель с болями за грудиной	Болезненный, мучительный кашель, боли за грудиной	Катаральные явления не выражены
Тошнота		Отсутствует	Возможна	Часто	Возможна
Рвота		Отсутствует	Отсутствует	Возможна	Часто
Осложнения		Нет	Имеются	Имеются	Неотложные состояния. Геморрагический токсический отек легких и смертельный исход от дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности
Менингеальный синдром		Отсутствует	Отсутствует	Возможен	Часто
Нарушение сознания		Отсутствует	Отсутствует	Оглушение, сопор	Сопор, кома
Судороги		Отсутствуют	Отсутствуют	Возможны	Возможны
Бред, делирий		Отсутствуют	Отсутствуют	Возможны	Часто
Длительность заболевания		До 6 дней	6-8 дней	9 дней и более	Молниеносное течение

**Таблица 2.** Классификация гриппа по тяжести в соответствии с рекомендациями ВОЗ [62]

Форма тяжести	Клинические признаки
Неосложненный грипп	
Легкая Тяжелая	Среднетяжелая
	Лихорадка, кашель, боль в горле, насморк, головная боль, мышечные боли, недомогание, отсутствие одышки. У пациента могут присутствовать некоторые или все из перечисленных симптомов.
	Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта: диарея или рвота, отсутствие признаков дегидратации организма.
	Наличие у некоторых пациентов атипичных симптомов или атипичной клинической картины гриппа (например, отсутствие лихорадки).
Осложненный грипп	
Тяжелая / Крайне тяжелая	Одышка, гипоксия и / или рентгенологические признаки поражения нижних дыхательных путей (пневмония), признаки поражения ЦНС (энцефалопатия, энцефалит), тяжелая дегидратация организма, наличие вторичных осложнений: почечная недостаточность, полиорганная недостаточность, септический шок. Наличие иных осложнений: рабдомиолиз, миокардиты
	Обострение хронических заболеваний: бронхиальной астмы, ХОБЛ, хронического гепатита, почечной недостаточности, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний (например, застойной сердечной недостаточности)
	Любые другие заболевания, требующие госпитализации (например, бактериальная пневмония)
	Любые другие заболевания и симптомы, указывающие на прогрессирование заболевания

## Приложение Г7. Дифференциальная диагностика гриппа и других ОРВИ

Признаки	Нозологическая форма ОРВИ					
	Птичий грипп	Сезонный грипп	ТОРС*	Пара-грипп	РС-инфекция**	Аденовирусная инфекция
Возбудитель	Вирус гриппа А (H <sub>5</sub> N <sub>1</sub> )	Вирусы гриппа: 3 серотипа (А, В, С)	Коронавирус SARS	Вирусы пара-гриппа: 5 серотипов (1-5)	Респираторно-синтици-альный вирус: 1 серотип	Аденовирусы: 49 серотип
Инкубационный период	1-7 сут., в среднем 3 сут.	От нескольких часов до 1,5 суток	2-7 суток, иногда до 10 суток	2-7 сут, чаще 3-4 сут	3-6 сут	4-14 сут
Начало	Острое	Острое	Острое	Постепенное	Постепенное	Постепенное
Течение	Острое	Острое	Острое	Подострое	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное
Ведущий клинический синдром	Интоксикация	Интоксикация	Дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный, дыхательная недостаточность	Катаральный
Выраженность интоксикации	Сильная	Сильная	Сильно выраженная	Слабая или умеренная	Умеренная или слабая	Умеренная
Длительность интоксикации	7-12 сут	2-5 сут	5-10 сут	1-3 сут	2-7 сут	8-10 сут
Температура тела	38°C и выше	Чаще 39°C и выше, но может быть субфебрильная	38°C и выше	37-38°C, может длительно сохраняться	Субфебрильна, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная

Катаральные проявления	Отсутствуют	Умеренно выражены, присоединяются позднее	Умеренно выражены, экссудация слабая	Выражены с первого дня течения заболевания. Осиплость голоса	Выражены постепенно нарастают	Сильно выражены с п течения заболевания
Ринит	Отсутствует	Затруднение носового дыхания, заложенность носа. Серозные, слизистые	Возможен в начале заболевания	Затруднение носового дыхания, заложенность носа	Заложенность носа, небольшое серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое, резкое затруднение носового дыхания
Кашель	Выраженный	Сухой, мучительный, надсадный, с болями за грудиной, на 3 сут. влажный, до 7-10 сут. течения заболевания	Сухой, умеренно выраженный	Сухой, лающий может сохраняться длительное время (иногда до 12-21 сут.)	Сухой приступообразный (до 3 нед.), сопровождающийся болями за грудиной	Влажный
Изменения слизистых оболочек	Отсутствуют	Слизистая оболочка глотки и миндалин синюшная, умеренно гиперемирована; инъекция сосудов.	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Слабая или умеренная гиперемия зева, мягкого неба, задней стенки глотки	Слабая Гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия гиперплазия фолликул и задней стенки глотки
Физикальные признаки поражения легких	Со 2-3-х сут течения заболевания	Отсутствуют, при наличии бронхита - сухие рассеянные хрипы	С 3-5-х сут. течения заболевания часто выявляют признаки интерстициальной пневмонии	Отсутствуют	Рассеянные сухие и редко влажные среднепупырчатые хрипы, признаки пневмонии	Отсутствуют. При бронхита - сухие, хрипы.
Ведущий синдром респираторных поражений	Нижний респираторный синдром	Трахеит	Бронхит, острый респираторный дистресс синдром	Ларингит, ложный круп выявляют крайне редко	Бронхит, бронхиолит, возможен бронхоспазм	Ринофаринго-конъюнктивит
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	Заднейшейные, реже подмышечные лимфатические узлы увеличены и умеренно болезненные	Отсутствует	Может быть полиадениит
Увеличение печени и селезенки	Возможно	Отсутствует	Выявляют	Отсутствует	Симптомы токсического гепатита	Выражено
Поражение глаз	Отсутствует	Инъекция сосудов склер	Редко	Отсутствует	Отсутствует	Конъюнктивит кератоконъюнктивит
Поражение других органов	Диарея, возможно поражение печени, почек, лейко-, лимфо-, тромбоцитопения	Отсутствует	Часто в начале заболевания развивается диарея	Отсутствует	Отсутствует	Может быть экзантема

\* ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром

\*\* РС-инфекция – инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом