

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ В  
ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН 2016-2017 ГГ.**

Москва 2016

Методические рекомендации предназначены для врачей инфекционистов, терапевтов, семейных врачей, врачей общей практики, госпитальных эпидемиологов, врачей скорой и неотложной медицинской помощи, студентов старших курсов медицинских вузов, слушателей факультетов последипломного образования.

### **Учреждение-разработчик:**

Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России.

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России.

ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Составители:**

Заведующий отделом экологии вирусов с научно-практическим центром по экологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор Д.К. Львов

Директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, Председатель Правления Российского респираторного общества, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор А.Г. Чучалин

Профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, д.м.н.

И.В. Шестакова

Заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской физики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, главный внештатный специалист по лучевой диагностике Минздрава России, д.м.н., профессор И.Е. Тюрин

Заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, д.м.н., профессор Е. И. Бурцева

Заведующая лабораторией респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, д.м.н., профессор Л.В. Колобухина

Доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, к.м.н. И.Е. Проценко

Заведующий кафедрой пульмонологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный пульмонолог ДЗ г. Москвы, д.м.н., профессор А.С. Белевский

Заместитель директора по научной работе, заведующий клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор С.Н. Авдеев

## Оглавление

1.	Введение	5
2.	Молекулярно-генетические особенности вируса гриппа А (H1N1) pdm09, определяющие его биологические свойства и новый кластер (6В.1) вируса гриппа А(H1N1)pdm09 2016 года	9
3.	Клиническая картина неосложнённого гриппа А (H1N1) pdm09	11
4.	Диагностика	13
5.	Лечение гриппа	14
6.	Грипп. Тяжелые формы	17
7.	Организация оказания помощи больным гриппом	20
8.	Медикаментозная терапия	20
9.	Кислородотерапия	24
10.	Респираторная поддержка	25
11.	Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях при оказании помощи пациентам с подтвержденным или подозреваемым гриппом	29
12.	Ключевые положения клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа	31
13.	Приложение. Рентгенологическая картина вирусных пневмоний и ОРДС	32
14.	Приложение	33

## 1. Введение

Грипп считается респираторной инфекцией с трудно предсказуемым течением и быстро развивающимися жизнеугрожающими осложнениями (пневмонии различного генеза, острый респираторный дистресс-синдром, токсический геморрагический отек легких, острая дыхательная недостаточность, острая циркуляторная недостаточность, инфекционно-токсический шок, отек головного мозга, острая иммуносупрессия (острая иммуносупрессия беременных), менингит, энцефалит, арахноидит, энцефаломиелит, энцефаломиелополирадикулоневрит, синдром Гийена-Барре), синдром Рея, миокардит, септический шок, декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний (бронхиальная астма, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек).

Вызвав пандемию, от которой, по оценочным данным, только в 2009 г. от гриппа в мире умерли 100 000–400 000 человек, его осложнений – 151 700–575 400, вирус А(Н1N1)рdm09 продолжает циркулировать среди людей как один из вирусов сезонного гриппа параллельно с вирусами А(Н3N2) и В. Вирус А(Н1N1)рdm09 проявил наибольшую активность в сезонах 2010-2011 гг. (долевое участие составило 76,0%) и 2012-2013 гг. (50%). Одной из особенностей сезона 2014-2015 гг. в большинстве стран Северного полушария стало доминирование новых дрейф-вариантов вируса гриппа А(Н3N2) - А/Швейцария/9715293/2013 и А/Гонконг/4801/2014, отличных от вакцинного (А/Техас/50/2012) по антигенным и генетическим характеристикам, что стало причиной эпидемии большей интенсивности, как в России, так и других странах мира, в период которой были отмечены случаи заболевания у привитых людей, а также случаи гриппа с летальными исходами у детей и лиц пожилого возраста.

С сентября по ноябрь 2015 г. в РФ регистрировалась низкая активность респираторных заболеваний. До 99% циркулирующих в этот период вирусов составляли вирусы негриппозной этиологии (вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторные синцитиальные вирусы). Доля вирусов гриппа значительно (до 14%) увеличилась на 52 неделе 2015 г. и со 2-й недели 2016 г. составила 50%. В эпидемическом процессе сезона 2015-2016 гг. участвовали вирусы гриппа А (А(Н1N1)рdm09 и А(Н3N2)) и В. Особенностью было доминирование штаммов вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 на всех территориях РФ, долевое участие которого в структуре ОРВИ составило 18%, в структуре циркулирующих вирусов гриппа – 84,0%. Активность вирусов гриппа А(Н3N2) и В была значительно ниже (7,0% и 9,0% соответственно), при этом, на Дальнем Востоке с большей частотой выявляли штаммы вируса гриппа А(Н3N2) (26%), а в г. Москве – вирусы гриппа В (25%).

В России рост заболеваемости ОРВИ с превышением эпидемического порога по отношению к среднему показателю по стране (69,3 на 10 000 населения) регистрировали с 3

недели 2016 г. с высоким темпом прироста. В течение 2-й недели 2016 г. средний показатель заболеваемости по совокупному населению составил 49,7 случаев на 10 тыс. населения, на 3 неделе - 83,1 на 10 000 населения, на 7-ой - 76,4; максимальные показатели были отмечены на 4 неделе (136,6), что было значительно выше, чем в предшествующем эпидсезоне 2014-2015 гг. На пике эпидемии 2016 г. (4–5 недели) в РФ гриппом и ОРВИ переболели 3,2 млн. человек, что составило 41% от общего числа заболевших за эпидемический период со 2 по 8 недели. Число госпитализированных с гриппоподобным заболеванием в этот период, когда превышение недельных эпидпорогов было зарегистрировано в 74 и 68 субъектах РФ (4-5 нед. соответственно), с вовлечением в эпидпроцесс всех возрастных групп населения, составило ~ 46–47 тыс. человек. Наибольшее число случаев госпитализации с тяжелой острой респираторной инфекцией (ТОРИ) регистрировали в возрастных группах 30–64 и 15–29 лет.

По данным Роспотребнадзора (2016), эпидемический сезон 2015-2016 гг. в целом имел следующие особенности:

1. Широкое географическое распространение с включением в эпидпроцесс всех возрастных групп населения, при этом интенсивность эпидпроцесса в большинстве субъектов РФ оставалась умеренной.

2. Более ранний (на 2-3 неделе) и резкий подъем заболеваемости, начиная с южных регионов страны, и умеренная (3-4 недели) длительность эпидподъема заболеваемости в большинстве субъектов РФ.

3. Доминирование в циркуляции одного типа вируса гриппа – А(Н1N1)2009 в течение всего эпидподъема, не претерпевшего серьезных мутаций (ВОЗ декларировала полное совпадение вакцинных штаммов циркулирующим; в РФ - до 6% дрейфовый вариант А(Н1N1)pdm09), активно не циркулировавшего в течение последних 3 лет. С середины марта 2016 г. доминировал вирус гриппа В.

4. Умеренная заболеваемость (2,7% от числа заболевших) и отсутствие тяжелых форм заболевания у привитых против гриппа лиц.

5. 87% тяжелых случаев гриппа А(Н1N1)pdm09 зарегистрирована у пациентов в возрасте от 15 до 64 года.

6. Умеренная летальность. Большинство умерших страдали хроническими заболеваниями (сахарный диабет, хроническая сердечнососудистая патология, бронхиальная астма, ожирение, хронический гепатит, аутоиммунное состояние) и/или обратились за медицинской помощью поздно (спустя 4-5 и более дней от начала болезни).

## Показатели тяжести эпидемии гриппа в РФ в сезоне 2015/16гг.

✓ Быстрый темп роста показателей заболеваемости и госпитализации.

✓ Число летальных случаев.

РОСПОТРЕБНАДЗОР: Ф\_1 Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в РФ за январь - июнь 2016г.\*

№	Наименование заболеваний	Январь..Июль 2016			Январь..Июль 2015			рост, снижение к 2015г Всего
		Всего	Показатель на 100 тыс. населения	Показатель на 100 тыс. населения	Всего	Показатель на 100 тыс. населения	Показатель на 100 тыс. населения	
56	Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	18 367 498	12572,68	50505,21	18 325 926	12564,35	51491,74	0,1 %
57	Грипп	81 747	55,96	115,03	49 049	33,63	89,16	1,7 раз
58	Пневмония (внебольничная)	367 017	251,22	454,90	301 631	206,80	400,55	21,5 %

\*[http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=6947](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=6947)

Рисунок 1. Показатели тяжести эпидемии гриппа в РФ в сезоне 2015-2016 гг.

## РОССТАТ: СВЕДЕНИЯ О СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ПО ПРИЧИНАМ СМЕРТИ ПО РФ за январь - июнь 2016 года

Причины смерти Таблица 3.3 (аналитическая)	Число умерших						
	Человек				на 100 000 населения		
	2016 г.	2015 г.	прирост, снижение (-)	2016 г. в % к 2015 г.	2016 г.	2015 г.	2016 г. в % к 2015 г.
от гриппа и ОРЗ	898	283	615	217,3	1,2	0,4	300,0
пневмонии	16871	19923	-3052	84,7	23,2	27,5	84,4

[http://www.gks.ru/free\\_doc/2016/demo/t3\\_3.xls](http://www.gks.ru/free_doc/2016/demo/t3_3.xls)

### Возрастная структура умерших от гриппа в РФ в сезоне 2015-16гг.

(данные по 59 городам, опорным базам ФЦГ и ЦЭГ, осуществляющих мониторинг)



Рисунок 2. Сведения о смертности населения по причинам смерти по РФ за январь-июнь 2016 года.

По данным ВОЗ, в странах Северного полушария рост заболеваемости ОРВИ зафиксирован в конце ноября 2016 г. и обусловлен вирусами негриппозной этиологии (вирусы парагриппа, аденовирусы, респираторные синцитиальные вирусы) на фоне низкой активности вирусов гриппа. Среди выявленных вирусов гриппа в циркуляции доминирует вирус А(Н3N2) (~60-70%), подобный А/Hong Kong, входящий в состав вакцин для Северного полушария в сезоне 2016-2017 гг. Активность гриппа А(Н1N1)pdm09 низкая (на уровне 5-10%). Наблюдается равноценная активность циркулирующих вирусов гриппа В обеих эволюционных линий: В/линия Yamagata и В/линия Victoria (входит в состав трехвалентных вакцин против гриппа на сезон 2016-2017 гг. для Северного полушария).

В Российской Федерации при подготовке к эписезону 2016-2017 гг. впервые за все годы наблюдения охват населения профилактическими прививками против гриппа достиг 38,5% (56 444301 человек). На 49 неделе 2016 года по совокупному населению превышение недельных эпидемических порогов заболеваемости гриппом и ОРВИ от 11,6% до 39,6% отмечено в 20-ти субъектах 6 федеральных округов Российской Федерации. Частота диагностирования ОРВИ на 49 неделе 2016 г. составила 40,8% (по результатам ИФ) и 32,7% (по результатам ПЦР). По результатам лабораторного мониторинга за циркуляцией респираторных вирусов, заболеваемость ОРВИ связана с вирусами негриппозной этиологии (вирусами парагриппа, аденовирусами, РС-вирусами и др.) с активизацией вирусов гриппа, преимущественно вирусов гриппа типа А(Н3N2) и гриппа В (7-10% проб).

За 48 неделю зарегистрировано 14 935 случаев внебольничных пневмоний, что превышает уровень прошлого года на 38,7%. Зарегистрирован 87 летальный исход (0,6%); наибольшее число летальных исходов в Республике Горный Алтай (7), Тульской области (10), Республике Башкортостан (7), Республике Татарстан (6), Свердловской области (9). Выявлено 13 эпидемических очагов внебольничной пневмонии с числом пострадавших 208 человек в организованных коллективах преимущественно детей (от 5 до 28 случаев). Наибольшее число очагов (7) зарегистрировано в детских образовательных организациях, школах и ВУЗе Хабаровского края. Случаи групповых заболеваний внебольничной пневмонией также зарегистрированы в Амурской, Владимирской, Ленинградской и Архангельской областях. В большинстве случаев этиологическим агентом явилась микоплазма, в том числе в сочетании с респираторными вирусами негриппозной этиологии.

На 49 неделе 2016 г. все исследованные изоляты антигенно соответствовали штаммам, предложенным ВОЗ в качестве вакцинных на сезон 2016-2017 гг. для северного полушария: гомология вирусов гриппа А (Н3N2)вакцинным штаммом А/HongKong/4801/2014(Н3N2) по гену гемагглютинаина составила 99,2-99,5%, по гену нейраминидазы 98,4-98,9%; гомология

вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 с вакцинным штаммом A/California/07/2009(H1N1) по гену гемагглютиниона составила 97,5%, по гену нейраминидазы -97,7%.

## **2. Молекулярно-генетические особенности вируса гриппа А (H1N1) pdm09, определяющие его биологические свойства и новый кластер (6В.1) вируса гриппа А(H1N1)pdm09 2016 года.**

Сиалозиды – полисахариды в составе ганглиозидов и гликопротеинов, терминированные N-ацетилнейраминовой (сиаловой) кислотой – являются рецепторами для первой субъединицы гемагглютиниона вирусов гриппа А на поверхности клеток-мишеней. Концевой остаток сиаловой кислоты может связываться со следующим моносахаридом двумя способами: с помощью  $\alpha 2'-3'$ - или  $\alpha 2'-6'$ -связи. Клетки эпителия верхних отделов респираторного тракта человека содержат, в основном,  $\alpha 2'-6'$ -сиалозиды; нижних отделов –  $\alpha 2'-3'$ -сиалозиды. Поэтому эпидемические штаммы вирусов гриппа, имея  $\alpha 2'-6'$ -специфичность, легко репродуцируются в верхних отделах респираторного тракта человека, активно выделяются в окружающую среду при речи, чихании, кашле и эффективно заражают других людей капельно-воздушным путём. Однако в человеческом организме плотность  $\alpha 2'-3'$ -сиалозидов постепенно увеличивается при переходе от верхних к нижним отделам респираторного тракта.

Результаты изучения причин летальных исходов у пациентов с тяжёлой формой гриппозной инфекции, в частности, антигенных и молекулярно-генетических свойств штаммов вируса гриппа А (H1N1) pdm09, выделенных из аутопсийного материала, выявили у них увеличение авидности к  $\alpha 2'-3'$ -сиалозидам, в то время как штаммы от пациентов с лёгкими и среднетяжелыми формами инфекции имели большую авидность к  $\alpha 2'-3'$ -сиалозидам.

Смена рецепторной специфичности с  $\alpha 2'-6'$ - на  $\alpha 2'-3'$ -сиалозиды влечёт за собой и повышение тропности вируса к нижним отделам респираторного тракта и следовательно – повышение вероятности развития первичных вирусных пневмоний. Изменение рецепторной специфичности и тропизма вируса гриппа связано с изменениями в структуре рецептор-связывающего сайта в первой субъединице гемагглютиниона (позиции 222 и 223 для вируса гриппа А (H1N1) pdm09). Такие штаммы вируса гриппа А (H1N1) pdm09 с повышенной  $\alpha 2'-3'$ -рецепторной специфичностью являются сильными индукторами чрезмерного синтеза цитокинов и хемокинов в дендритных клетках, макрофагах, эпителиальных клетках трахеи и бронхов с нарушением их баланса и усилением действия отдельных, что приводит к развитию «цитокинового шторма» - генерализации провоспалительного синдрома, поражению органов и инфекционно-токсическому шоку.

По данным ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздрава России, полученным в период 2009–2014 гг., наиболее часто определяли аминокислотные замены в позициях гемагглютинаина D222G/N (замена аспарагиновой кислоты на глицин или аспарагин) и Q223R (замена глутамина на аргинин). В тоже время, результаты изучения 444 носоглоточных смывов, взятых от пациентов с благоприятным исходом гриппозной инфекции, и 165 штаммов, выделенных из носоглоточных смывов, не выявили ни одного случая с такими мутациями. Учитывая полученные данные, нельзя исключить, что формирование вирусов мутантов с их последующей селекцией в организме больного происходит при поздней диагностике и отсутствии ранней стартовой противовирусной терапии, при которой фактор времени и выбор эффективного препарата имеют важнейшее значение в предупреждении осложнений и прогнозе заболевания. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека подчеркивает необходимость своевременного оказания медицинской помощи и проведения противовирусной терапии в ранние сроки заболевания, а также немедленной госпитализации пациентов из групп риска:

- младенцы и дети младшего возраста, особенно дети, младше 2 лет;
- беременные;
- лица любого возраста с хронической болезнью легких (астма, ХОБЛ);
- лица любого возраста с заболеваниями сердечнососудистой системы (например, с застойной сердечной недостаточностью);
- лица с нарушениями обмена веществ (например, с диабетом);
- лица с хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями печени, определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодефицитами, либо по причине первичных иммунодефицитов, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными состояниями, такими как прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований;
- дети, получающие лечение ацетилсалициловой кислотой по поводу хронических заболеваний;
- лица в возрасте 65 лет и старше;
- лица с морбидным ожирением.

**Причины высокой интенсивности эпидемии гриппа 2015-2016 гг. в России.** Впервые с 2009 г. произошла эволюционная изменчивость вируса A(H1N1)pdm09: в сезоне 2015-2016 гг. в мире начал доминировать новый 'кластер' (6B1) вируса гриппа

A(H1N1)pdm09, как проявление дрейфа, сохранение пандемического потенциала. Мутации «нового кластера» - NA: S162N приводит к возникновению нового потенциального сайта гликозилирования, который позволяет вирусу «ускользнуть» от специфических антител после вакцинации или ранее перенесенной инфекции; PA: N204S приводит к изменениям размножения вируса; NS1: E125D противодействует антивирусному эффекту интерферона и других интерлейкинов, индуцирует апоптоз.

Особенностью вируса гриппа А (H1N1) pdm09 является его исходная резистентность к препаратам адамантанового ряда – ингибиторам функционирования протонных каналов – ремантадину и амантадину. Молекулярными маркерами такой резистентности является наличие сайта N<sub>31</sub> (вместо S<sub>31</sub> у чувствительных штаммов) в белке M2. Вместе с тем, белок NA содержит E<sub>119</sub>, H<sub>275</sub>, R<sub>293</sub>, N<sub>295</sub>, что является маркером чувствительности вируса к ингибиторам нейраминидазы осельтамивиру и занамивиру. Резистентные к осельтамивиру и занамивиру штаммы вируса гриппа содержат V<sub>119</sub>, Y<sub>275</sub>, K<sub>293</sub>, S<sub>295</sub>.

### **3. Клиническая картина неосложнённого гриппа А (H1N1) pdm09, доминирующего в 4 из 7 эпидемических сезонов с 2009 г. в РФ.**

Клиническая картина характеризуется сочетанием симптомов интоксикации с катарально-респираторным, астеновегетативным и диспепсическим синдромами (рис. 1). Инкубационный период чаще составляет 2–3 сут удлиняясь у части больных до 7 сут. Начало болезни острое (95.3 %) с продромальным периодом (18.5 %), когда за 1.0–1.5 сут. до возникновения лихорадки появляется недомогание и сухой кашель; у 4.7 % пациентов начало болезни постепенное – манифестации симптомов гриппа в течение 2–3 сут. предшествует кашель, слабость, субфебрильная температура.

Озноб предшествует температуре, которая в первые сутки повышается до 38.0 °С, а максимальные значения (39.0–40.0°С) достигает на вторые сутки. Пациенты с субфебрильной температурой составляют 9.6 %, у 50.7 % больных температура тела достигает 38.1–39.0 °С, у 39.7 % – 39.1–40.0 °С.

С первых часов болезни, одновременно с симптомами интоксикации – головной болью (67.8 %), головокружением (33.6 %), ломотой в суставах и миалгией (80.8 %), тошнотой и рвотой (15.1 %) – появляется сухой кашель (95.2 %), болезненный из-за развития трахеита (56.8 %). Кашель становится продуктивным к концу первой недели, но при отсутствии адекватной противовирусной терапии его продолжительность может составлять до 3 недель и дольше. При аускультации в легких выслушивается жёсткое дыхание, нередко сухие хрипы. При рентгенографическом исследовании лёгких в первые двое суток болезни определяется

усиление сосудистого рисунка и умеренное расширение корней легких (при длительном кашле эти изменения сохраняются на второй и третьей неделе болезни).

При осмотре больных отмечалась бледность кожных покровов, инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив, цианоз губ, гиперемия слизистой оболочки ротоглотки с цианотичным оттенком, отечность языка и дужек, зернистость на мягком нёбе.

Со стороны сердечно-сосудистой системы определяется приглушенность тонов сердца, тахикардия. Показатели артериального давления у большинства больных имеют тенденцию к снижению.

Дисфункция кишечника – отличительная особенность гриппа А (H1N1) pdm09. Больных беспокоит дискомфорт в области живота, диарея (4.8 %) развивается на вторые и третьи сутки от начала болезни. Характер стула водянистый, без патологических примесей с частотой 2–11 раз/сут. Функция кишечника, как правило, нормализуется через 1–2 дня. Печень и селезенка не увеличены.

### **Клинические особенности гриппа А(H1N1)pdm09, доминирующего в эпидсезонах:**

	<b>2009/10гг,</b>	<b>2010/11гг,</b>	<b>2012/13гг,</b>	<b>2015/16гг</b>
<b><i>Острое начало</i></b>	<b>76,7%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>
<b><i>Озноб</i></b>	<b>93,2%</b>	<b>96,5%</b>	<b>98,3%</b>	<b>81,6%</b>
<b><i>T 37,5-38,0°</i></b>	<b>9,6%</b>	<b>0,0%</b>	<b>0,0%</b>	<b>18,2%</b>
<b><i>T 38,1-40,0°</i></b>	<b>90,4%</b>	<b>100,0%</b>	<b>100,0%</b>	<b>81,8%</b>
<b><i>Головная боль</i></b>	<b>67,8%</b>	<b>82,5%</b>	<b>61,2%</b>	<b>81,6%</b>
<b><i>Головокружение</i></b>	<b>33,6%</b>	<b>63,2%</b>	<b>42,1%</b>	<b>54,1%</b>
<b><i>Слабость</i></b>	<b>98,6%</b>	<b>100,0%</b>	<b>81,0%</b>	<b>100,0%</b>
<b><i>Тошнота/рвота</i></b>	<b>15,1%</b>	<b>40,4/19,3%</b>	<b>10,7%</b>	<b>27,6%</b>
<b><i>Цианоз губ и слизистых</i></b>	<b>60,3%</b>	<b>97,9%</b>	<b>89,3%</b>	<b>90,8%</b>
<b><i>Кашель</i></b>	<b>95,2%</b>	<b>96,5%</b>	<b>85,3%</b>	<b>90,8%</b>
<b><i>Трахеит</i></b>	<b>56,8%</b>	<b>77,2%</b>	<b>82,6%</b>	<b>63,2%</b>
<b><i>Ринит</i></b>	<b>78,8%</b>	<b>87,5%</b>	<b>81,8%</b>	<b>90,8%</b>
<b><i>Диарея</i></b>	<b>4,8%</b>	<b>5,0%</b>	<b>0,8%</b>	<b>27,6%</b>

**Доля пациентов с симптомом (%)**

Рисунок 3. Клинические особенности гриппа А (H1N1)pdm09 в эпидемических сезонах с 2009 по 2016 годы.

Слабость, повышенная потливость, снижение аппетита быстро исчезают после нормализации температуры, однако у некоторых больных в периоде ранней реконвалесценции отмечается астенический синдром.

Таким образом, в клинической картине неосложненного гриппа, вызванного вирусом А(Н1N1)рdm09, преобладают симптомы поражения дыхательных путей. Длительный кашель, возникающий уже в продромальном периоде трахеит, серозный характер мокроты, отсутствие признаков бактериальной суперинфекции свидетельствуют о глубоком поражении слизистой оболочки дыхательных путей с вовлечением в патологический процесс мелких бронхов и бронхиол с первых дней заболевания.

Большинство исследователей считают, что в клинической картине гриппа, вызванного различными штаммами вирусов А(Н1N1), А(Н1N1)рdm09 и А(Н3N2), значимых различий не наблюдается. В эпидсезон 2014-2015 гг., во время которого доминировал вирус гриппа типа А(Н3N2) (59,6% среди циркулирующих штаммов), при столь же выраженных симптомах поражения дыхательных путей при гриппе А(Н3N2), реже, по сравнению с гриппом А (Н1N1)рdm09 в эпидемических сезонах с 2009 по 2016 годы, регистрировались головная боль (23,3%), рвота (10%), цианоз (31,7%), ринит (5%) (рисунок 4).

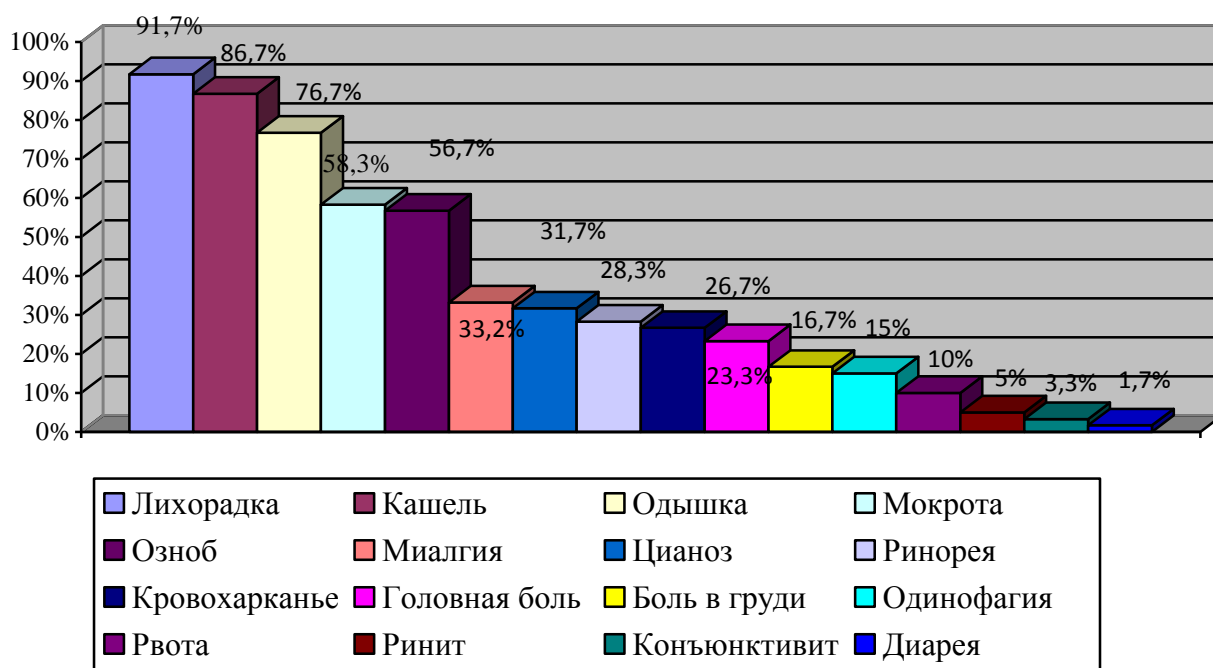


Рисунок 4. Клинические особенности гриппа А(Н3N2) в эпидсезон 2014-2015 гг. в РФ.

Во время эпидсезона 2014-2015 гг. наиболее опасным для детей оказался вирус гриппа А(Н3N2), для лиц преклонного возраста – грипп В, а среди взрослого населения до 64 лет чаще умирали больные, инфицированные вирусом А(Н1N1)рdm09.

## 4. Диагностика

### 4.1. Рекомендуемый клинический материал для лабораторной диагностики

**Носоглоточные мазки (смывы).** Образцы мазков следует отбирать не позднее 2–3-го дня заболевания при помощи палочки с ватным тампоном из нижней носовой раковины

каждой ноздри при глубоком введении (вплоть до слёз у пациента), поворачивая палочку круговыми движениями. Затем необходимо поместить ее в специальную пробирку с транспортной средой, убедиться, что ватный тампон полностью погружен в среду. Пробирки для сбора мазков должны содержать от 1.0 до 3.0 мл среды для транспортировки вируса. Примерный состав транспортной среды для изоляции вируса и постановки ПЦР: на 450 мл питательной среды 199, белковый стабилизатор – 0.5–1.0 % бычьего сывороточного альбумина; антибиотики, препятствующие размножению бактерий – 1.0 мл гентамицина. Для выполнения только ПЦР можно использовать стерильный физиологический раствор в объеме 0.5–1.0 мл / пробирку. Может использоваться универсальная транспортная среда. Все образцы, взятые из дыхательных путей, следует хранить при + 4 °С не более 24 ч. При коротком периоде хранения (1–2 недели) образцы необходимо заморозить при минус 20 °С, а более длительном – при минус 70 °С. Клинические образцы должны перевозиться квалифицированным персоналом в сухом льду в соответствующей упаковке.

Выделение вируса гриппа А (H1N1) pdm09 является диагностическим критерием инфекции. Отрицательный результат, полученный при культивировании вируса, не исключает возможность наличия инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 и не должен стать причиной назначения антивирусной терапии.

**Взятие парных проб сыворотки крови.** Для проведения серологической диагностики гриппозной инфекции проводят забор парных проб крови – в первые 2–3-е сут. заболевания и через 3–4 недели от начала заболевания. После взятия проб крови необходимо отобрать сыворотку и хранить ее при T° минус 20С.

Выявление уровней (титров) специфических антител проводят в РТГА, предварительно обработав сыворотку с целью удаления неспецифических ингибиторов.

#### **4.2. Лабораторное подтверждение инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1)pdm09**

Подтвержденным случаем инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09, считается случай, при котором у человека имеет место острое респираторное заболевание и положительные результаты лабораторной диагностики (одного или нескольких методов):

1. ПЦР или ПЦР в реальном времени;
2. Выделение вируса;
3. 4-х кратная динамика титра специфических антител к антигенам штаммов вируса гриппа А(H1N1)pdm09 в парных сыворотках переболевших.

### **5. Лечение гриппа**

Антивирусная терапия является важнейшей составляющей комплексного лечения гриппа. Доказано, что вирусы гриппа типа А и В чувствительны к осельтамивиру, занамивиру, умифеновиру, имидазолилэтанамиду пентандиовой кислоты.

Большинство циркулирующих в мире и на территории РФ эпидемических штаммов вируса гриппа А содержат мутацию в гене белке М2 S31N, что определяет их резистентность к препаратам адамантанового ряда (римантадину/амантадину). Резистентность штаммов вирусов гриппа к осельтамивиру встречается редко (0,5-1,5% у взрослых, до 6-8% у детей, в основном, иммунокомпрометированных и ранее применявших препарат) и связаны с мутацией Н275Y. Резистентных к занамивиру штаммов вируса гриппа не выделено. Кластеры озельтамивир-резистентных вирусов А(Н1N1)рdm09 обнаружены в Японии (префектура Хоккайдо), в Австралии и Вьетнаме (30-60%). В эпидсезоне 2015-2016 гг. резистентность к осельтамивиру встречалась у 0,6% циркулирующих штаммов вирусов гриппа в Европе, у 0,5% - в США. По данным НИИ гриппа (2016), в РФ все исследованные вирусы гриппа чувствительны к ингибиторам нейраминидазы.

Лечение больных гриппом должно быть этиотропным и патогенетически обоснованным.

#### **Тактика назначения противовирусных препаратов:**

- противовирусные препараты должны применяться при лечении пациентов с гриппом с целью предупреждения развития тяжелых форм заболевания, осложнений и летальных исходов;

- противовирусные препараты следует назначать не позднее 48 часов от появления первых симптомов болезни. Это стандарт противовирусной терапии, обеспечивающий максимальную клиническую эффективность;

Эти рекомендации применимы ко всем группам пациентов, включая беременных, детей раннего и грудного возраста, пожилых людей и пациентов с сопутствующими нарушениями здоровья.

На основе стандартов специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести и тяжелой степени тяжести, утвержденных приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №№ 724н и 842н, опыта лечения пациентов в период пандемии и в последующие эпидемические сезоны разработаны схемы лечения и профилактики неосложненных форм гриппа у взрослых больных и беременных (таблицы 1, 2, 3):

Таблица 1

#### **Схемы назначения противовирусных препаратов взрослым для лечения и профилактики гриппа**

Лечебная схема при легких, неосложненных формах	Экстренная профилактика (при контакте с больным гриппом)
Осельтамивир*	
По 75 мг 2 раза в сут, 5 дней	По 75 мг 1 раз в сут, 10 дней* <sup>1</sup>
Занамивир**	
2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сут, 5 дней ! Может развиваться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе.	2 ингаляции (по 5 мг каждая) 1 раз в сут, 10 дней
Умифеновир	
По 200 мг 4 раза в сут, 5-7 дней	По 200 мг ежедневно, 10–14 дней
Имидазолилэтанами́д пентандиовой кислоты	
90 мг 1 раз в сут, 5 дней	90 мг 1 раз в сут, 7 дней

\* - в связи с высоким риском формирования резистентных штаммов только у пациентов из группы риска [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]. Согласно MEMORANDUM WHO 22 February 2013, не рекомендуется использование осельтамивира для профилактики при сезонном гриппе и гриппе А(Н1N1)рdm09. Для предупреждения заболевания и летального исхода с профилактической целью осельтамивир рекомендуется для лиц, имевших контакт и риск инфицирования с высокопатогенным вирусом гриппа птиц А(Н5N1).

\*<sup>1</sup> - в случае длительного контакта во время вспышки с больными гриппом продолжительность постконтактной профилактики может быть увеличена до 6 недель.

\*\* - рекомендуется, если осельтамивир недоступен или у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и беременных [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].

Таблица 2

**Схемы назначения противовирусных препаратов взрослым, больным среднетяжелым, неосложненным гриппом**

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир	По 75 мг 2 раза в сут, 5 дней

Занамивир	2 ингаляции (по 5 мг каждая) 2 раза в сут, 5-7 дней Может развиваться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе.
Умифеновир	По 200 мг 4 раза в сут, 5-7 дней
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	90 мг 1 раз в сут, 5-7 дней

**Н.В.:** Пациентам с высоким риском тяжёлого и осложнённого течения гриппа показано стационарное лечение!

Таблица 3

**Схемы назначения противовирусных препаратов для лечения гриппа в период беременности и в послеродовый период**

Название препарата	Тяжесть течения	Схема лечения
Осельтамивир	Легкое и средней тяжести, не осложненное	По 75 мг (капсула или суспензия) 2раза в сут, 5-7 дней
	Тяжелое	По 150 мг 2раза в сут, 7-10 дней
Осельтамивир в комбинации с интерферон альфа-2b (суппозитории ректальные) (с 14 недели беременности)	Тяжелое	По 500 000 МЕ 2 раза в сут, 7-10 дней По 150 мг 2 раза в сут, 7-10 дней
Занамивир* Может развиваться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе.	Легкое и средней тяжести, не осложненное	Две ингаляции по 5 мг (10 мг) 2 раза в сут, 5-7 дней

\* - в том числе в случае инфицирования резистентными к осельтамивиру штаммами вируса гриппа.

## 6. Грипп. Тяжелые формы

### 6.1. Эпидемиология тяжелых форм гриппа

Примером высокой заболеваемости тяжелыми формами гриппа является пандемия гриппа А(Н1N1)pdm09. Появление вируса гриппа с новыми антигенными свойствами в неиммунной популяции привело к массовому заражению людей в разных регионах мира на фоне устойчивой передачи от человека к человеку и возможности инфицировать нижние дыхательные пути, определяя развитие тяжелой вирусной пневмонии. В Российской Федерации за октябрь–декабрь 2009 г. переболело гриппом и ОРВИ 13,26 млн. человек (на

5,82 млн. больше 2008 года), при этом гриппом переболело 4,1% от общей численности населения. В общей структуре на долю взрослого населения РФ пришлось 61% случаев заболевания, в возрасте 18–39 лет зарегистрировано 44,2% от всех лабораторно подтвержденных случаев гриппа А(Н1N1)pdm09. Необходимо отметить, что примерно у 40% больных, которым потребовалась госпитализация и среди которых отмечены летальные исходы, не было выявлено сопутствующей патологии до момента заболевания гриппом А(Н1N1)pdm09. С начала пандемии выделено более 551 тыс. вирусов гриппа, из них 78% относились к гриппу А(Н1N1)pdm09.

Эпидемический сезон заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2009 г. отличался от предыдущих рядом особенностей:

- более ранним началом (сентябрь–октябрь против декабря–января в прошлом);
- сочетанием заболеваемости сезонным гриппом и пандемией гриппа, вызванного новым, реассортантным вирусом А(Н1N1)pdm09, содержащим гены свиного, птичьего и человеческого вирусов гриппа;
- вовлечением в эпидемический процесс лиц всех возрастных групп, но более часто детей и молодых лиц;
- более частым поражением нижних дыхательных путей с развитием прогрессирующей пневмонии и ОРДС у детей и лиц молодого и среднего возраста.

По данным ВОЗ, в эпидсезон 2015-2016 гг. не установлено усиления тяжести течения гриппа, вызванного А(Н1N1)pdm09, по сравнению с пандемией 2009 г. Тяжелые формы болезни и смертельные исходы связаны с мутацией D222G в гемагглютинине, ответственной за специфичность вируса к рецепторам клеток верхнего и нижнего отдела респираторного тракта. Однако в отличие от эпидсезона 2009-2010 гг., большинство (87%) тяжелых случаев гриппа (Н1N1)pdm09 наблюдали среди пациентов в возрасте от 15 до 64 года.

## **6.2. Клиническая картина гриппа А (Н1N1) pdm09, осложнённого пневмонией**

К критически больным пациентам относят лиц, у которых имеет место быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, острая дыхательная недостаточность (ОДН) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Серьезные осложнения включали в себя вторичную инвазивную бактериальную инфекцию, септический шок, почечную недостаточность, полиорганную недостаточность, миокардит, энцефалит и декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний (бронхиальной астмы, ХОБЛ, хронической сердечной недостаточности, заболеваний печени и почек).

Пневмония может быть частью континуума развития гриппа, т.е. может быть вызвана непосредственно вирусом (первичная или вирусная пневмония) или может быть вызвана сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией, как правило, через несколько дней после стабилизации острого состояния (вторичная или вирусно-бактериальная пневмония).

Наиболее грозными признаками тяжелого заболевания гриппом являются быстрое прогрессирование ОДН и развитие мультидолевого поражения легких. Такие больные на момент обращения или поступления в стационар имеют выраженную одышку и тяжелую гипоксемию, которые развиваются через 2-5 дней после появления типичных для гриппа симптомов.

При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный или междолевой выпот. Достаточно часто выявляются двусторонние (62%) и мультидолевые (72%) легочные инфильтраты.

Компьютерная томография (КТ) легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. При первичной пневмонии, вызванной вирусом гриппа, выявляются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественно перибронховаскулярное или субплевральное распространение и расположенные в нижних и средних зонах легких.

При классической вирусно-бактериальной пневмонии интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять несколько суток, в течение этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больного. Рентгенографическая картина легких при вторичной пневмонии может быть представлена комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации.

### **6.3. Признаки прогрессирования заболевания [С]:**

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки более 3 дней,
- появление одышки в покое или при физической нагрузке,
- цианоз,
- кровянистая или окрашенная кровью мокрота,
- боли в груди при дыхании и кашле,
- артериальная гипотония,

- изменение психического статуса.

При появлении вышеперечисленных симптомов необходима специфическая противовирусная терапия и направление заболевшего человека в специализированный стационар.

**Экстренная госпитализация в стационар показана при наличии следующих критериев [D]:**

- тахипноэ более 24 дыханий в минуту,
- гипоксемия ( $SpO_2 < 95\%$ ),
- наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки.

## **7. Организация оказания помощи больным гриппом**

При госпитализации больного в процессе его первичного обследования в условиях **приёмного отделения стационара** необходима комплексная оценка клинических проявлений гриппа, в первую очередь характера поражения органов дыхания, степени компенсации сопутствующих болезней, основных физиологических констант: частоты дыхания и пульса, АД, насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ), диуреза. Обязательно проведение рентгенографии (или широкоформатной флюорографии) лёгких, ЭКГ. Осуществляется стандартное лабораторное обследование, взятие материала для специфической диагностики – ОТ-ПЦР, серологические реакции (диагностическое значение имеет нарастание титра антител в 4 раза и более).

В процессе лечения необходим регулярный мониторинг основных клинико-лабораторных параметров, так как у пациентов, у которых в начальном периоде инфекции проявляются симптомы неосложнённого гриппа, заболевание может внезапно и очень быстро прогрессировать, переходя в более тяжёлую форму. Известны случаи молниеносного развития ОДН/ОРДС (в течение от 1-ого до 8-и часов) у пациентов с отсутствием предикторов тяжёлого течения гриппа.

**Показания для перевода в ОРИТ [B]:**

- Клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности ( $ЧД > 30$  в мин,  $SpO_2 < 90\%$ , АД сист.  $< 90$  мм рт.ст.).
- Другая органная недостаточность (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.).

## **8. Медикаментозная терапия.**

### **8.1. Антивирусная терапия**

Антивирусными препаратами выбора являются высокоэффективные селективные ингибиторы нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В - осельтамивир (код АТХ - J05AH02) и занамивир (код АТХ - J05AH01) [А, 1++].

Согласно инструкции по применению, осельтамивир показан для лечения гриппа у взрослых и детей в возрасте старше 1 года, профилактики гриппа у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом (в воинских частях и больших производственных коллективах, у ослабленных больных), профилактики гриппа у детей старше 1 года.

Согласно Протоколу NICE (2014) с профилактической целью осельтамивир рекомендуется пациентам с хроническими заболеваниями легких (включая, астму и ХОБЛ), сердечно-сосудистой системы, почек, печени, нервной системы, сахарным диабетом, иммуносупрессией, а также лицам старше 65 лет, пациентам, длительно находящимся в домах престарелых, во время локальной вспышки (при уверенности в том, что пациент относится к уязвимой группе, и что вспышка вызвана вирусом гриппа), пациентам моложе 65 лет, если высок риск развития медицинских осложнений гриппа (только для лечения) и беременным [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].

Применяется перорально в капсулах по 75 мг 2 раза в сут или в виде суспензии, приготавливаемой из порошка 12 мг/мл ex tempore, внутрь в течение 5 дней. Увеличение дозы более 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта. Дозирование в особых случаях (поражением почек, печени, в старческом возрасте и пр.) подробно описано в инструкции препарата. Противопоказан при повышенной чувствительности к любому компоненту препарата, хронической почечной недостаточности; с осторожностью - у беременных и в период кормления грудью. У взрослых пациентов/подростков резистентность к осельтамивиру обнаружена в 0,32-0,4% случаев, у детей от 1 года до 12 лет - в 4,1-5,4% случаев. При приеме осельтамивира с целью профилактики (7 дней), профилактики контактировавших в семье (10 дней) и сезонной профилактики (42 дня) случаев резистентности к препарату не отмечено. При приеме с целью профилактики осельтамивир на 92% снижает заболеваемость гриппом среди контактировавших лиц, на 76% - частоту клинически установленного гриппа во время вспышки заболевания, уменьшает частоту выделения вируса и предотвращает передачу вируса от одного члена семьи к другому.

Занамивир рекомендуется для лечения гриппа типа А и В у взрослых и детей старше 5 лет по схеме: 2 ингаляции по 5 мг два раза в день в течение 5 дней. Занамивир может

применяться в случаях резистентности вируса A(H1N1)pdm09 к осельтамивиру. Развития резистентности к занамивиру не зарегистрировано. Занамивир эффективен в качестве средства профилактики гриппа, вызванного вирусами типа А и В, у детей старше 5 лет и у взрослых: процент эффективной защиты составляет 67–79% по сравнению с плацебо и 56–61% по сравнению с активным контролем. По рекомендации NICE (2014), занамивир рекомендуется, осельтамивир недоступен или у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и беременных.

*В связи с широко распространенной в мире устойчивостью вируса гриппа А (H1N1) pdm09 к блокаторам М2-белка применение амантадина и римантадина нецелесообразно.*

Умифеновир – отечественное лекарственное средство с прямым противовирусным действием, относящееся к группе ингибиторов слияния (фузии) (код АТХ J05AX13). Специфически подавляет *in vitro* вирусы гриппа А и В, включая высокопатогенные подтипы A(H1N1)pdm09 и A(H5N1). Клиническая эффективность в терапии гриппа доказана в многоцентровых рандомизированных контролируемых исследованиях, проведенных в России и за рубежом [А, 1+]. Клиническая эффективность проявляется в сокращении продолжительности заболевания, облегчении течения гриппа и снижении риска развития вторичных бактериальных осложнений, особенно, у пациентов из групп риска по осложненному течению гриппа. Применяется в лечении гриппа у взрослых 200 мг 4 раза в день в течение 5 дней. Противопоказан при повышенной чувствительности к любому компоненту препарата, в первом триместре беременности, в детском возрасте до 3 лет (для дозировки 50 мг), до 6 лет (для дозировки 100 мг).

Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (код АТХ J05AX) - оригинальный отечественный противовирусный препарат, эффективность которого в клинических исследованиях доказана в ведущих научных центрах России [А, 2+]. В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата в отношении вирусов гриппа типа А: A(H1N1), в т.ч. A(H1N1)pdm09, A(H3N2), A(H5N1) и типа В. Обычно применяется перорально однократно в дозе 90 мг в сутки, 5-7 дней (в зависимости от тяжести состояния). Противопоказан в детском возрасте до 13 лет для лечения гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций, в детском возрасте до 18 лет для профилактики гриппа А и В и других ОРВИ, повышенной чувствительности к любому компоненту препарата, дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции, беременности и в период грудного вскармливания.

*Лечебный эффект значительно выше в случаях начала применения противовирусных препаратов в первые 48 часов от начала болезни (наилучший - в первые 12 часов) [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].*

У больных тяжёлыми формами гриппа А (H1N1) pdm09 с развитием вирусной пневмонии на фоне стандартной терапии выявляется более высокая интенсивность вирусной репликации и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом, что делает обоснованным увеличение дозы противовирусных препаратов (взрослым осельтамивир по 150 мг 2 раза в сутки) и удлинение курса лечения до 7–10 дней. Опыт ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России по применению противовирусных препаратов свидетельствует о следующем: осельтамивир при тяжелом течении гриппа назначают в дозе 150 мг два раза в сутки, имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты в дозе 90 мг, эффективность оценивается в ближайшие 4-6 часов. Если в этот период не произошло снижения температуры и уменьшения общих интоксикационных проявлений, то назначается повторная доза препарата. Т.е. проводится режим индивидуального титрования дозы, таким образом, суточная доза имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты может составить до 3-4 капсул в день. Если в течение 24 часов не удалось добиться изменения самочувствия больного, необходимо провести ревизию диагноза и возможно назначение двойной противовирусной терапии: имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (180 мг в сутки) в комбинации с осельтамивиром (150–300 мг в сутки) (табл.4).

Таблица 4

**Схемы назначения противовирусных препаратов взрослым, больным тяжелыми и осложненными формами гриппа**

<b>Препарат</b>	<b>Схема назначения*</b>
Осельтамивир	По 150 мг 2 раза в сут, 5-10 дней
Занамивир	2 ингаляции по 5 мг два раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир в комбинации с Имидазолилэтанамида пентандиовой кислотой	По 150 мг 2 раза в сут, 5-10 дней + 180 мг 1 раз в сут, 5-10 дней

\*Увеличение дозы и продолжительности курса противовирусных препаратов при тяжелом течении гриппа рекомендовано ВОЗ в период пандемии 2009 г. (World Health Organization: WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses. Publication date: 20 August 2009 [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\_use\_antivirals\_20090820/en/].)

**8.2. Антибактериальная терапия**

При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией [С]. Вирусная инфекция сезонным гриппом и предыдущие пандемии гриппа продемонстрировали высокий риск развития бактериальных инфекций *Staphylococcus aureus*, которые могут протекать в тяжелой форме, носить быстро прогрессирующий характер, вызывать некроз и, в некоторых случаях, вызываться штаммами, устойчивыми к метициллину. В случае использования антибиотиков, при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.

### **8.3. Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты**

Так называемые стрессовые (или малые/средние) дозы глюкокортикостероидов (ГКС) могут быть эффективны у больных с рефрактерным септическим шоком и с ранней фазой ОРДС [В]. При гриппе следует избегать назначения салицилатов (ацетилсалициловой кислоты и продуктов, ее содержащих) пациентам моложе 18 лет вследствие риска развития синдрома Рейе. Предпочтение имеет парацетамол, назначаемый перорально или в виде свечей.

### **8.4. N - ацетилцистеин**

Одним из важных звеньев патогенеза ОРДС, в том числе и вследствие тяжелого гриппа, является оксидативное повреждение структур легких, т.е. повреждение, вызываемое активными формами кислорода (свободными радикалами). Одним из немногих лекарственных препаратов, способных увеличить эндогенный пул GSH, является N-ацетилцистеин (НАС). В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что назначение больным с ОРДС высоких доз НАС (40-150 мг/кг веса в сутки) ускоряет разрешение ОРДС, повышает индекс оксигенации и уменьшает длительность респираторной поддержки [С].

### **8.5. Гранулоцит-макрофаг колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ)**

Данные об улучшении исхода лечения и уменьшении время пребывания на ИВЛ в результате применения ГМ-КСФ противоречивы.

### **8.6. Простациклин**

Показано, что ингаляционный аналог простациклина - илопрост, может улучшать оксигенацию у больных с ОРДС.

## 9. Кислородотерапия

Главной задачей лечения острой дыхательной недостаточности (ОДН) является обеспечение нормальной оксигенации организма, т.к. выраженная гипоксия обладает потенциально летальными эффектами.

Согласно рекомендациям ВОЗ 2009 г, «в ходе приема... и на регулярной основе во время последующего лечения госпитализированных пациентов необходимо, по возможности, контролировать с помощью пульсоксиметра степень насыщения кислородом ( $SpO_2$ ). В целях устранения гипоксемии следует проводить терапию кислородом» [D]. Показаниями к  $O_2$ -терапии является  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст. или  $Sa(p)O_2 < 90\%$  (при  $FiO_2 = 0.21$ , т.е. при дыхании воздухом). Считается оптимальным поддержание  $Sa(p)O_2$  в пределах 88-95% или  $PaO_2$  – в пределах 55-80 мм рт.ст. В некоторых клинических ситуациях, например, во время беременности, целевой уровень  $Sa(p)O_2$  может быть повышен до 92-95%. При проведении кислородотерапии, кроме определения показателей  $Sa(p)O_2$  и  $PaO_2$ , желательно также исследовать показатели напряжения углекислоты в артериальной крови ( $PaCO_2$ ) 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.

## 10. Респираторная поддержка

### 10.1. Механическая вентиляция легких

подавляющее большинство пациентов с ОДН нуждаются в проведении интубации трахеи и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [A]. Задачи респираторной поддержки больных с ОДН, вызванной гриппом:

- Коррекция нарушений газообмена (достижение  $PaO_2$  в пределах 55-80 мм рт.ст.,  $Sa(p)O_2$  – 88-95%);
- Минимизация риска развития баро- и волюмотравмы;
- Оптимизация рекрутирования альвеол;
- Раннее отлучение больного от респиратора;
- Проведение комплекса специальных мероприятий, направленных на ограничение риска распространения вируса от больного к персоналу и другим больным.

Во время пандемии вируса гриппа A(H1N1)pdm09 накоплен опыт применения протективной вентиляции легких, с использованием малых  $V_T$  и подхода «открытого легкого», данная стратегия была выбрана для профилактики ВИПЛ (вентилятор-индуцированное повреждение легких) [A]. Так, среди когорт больных, описанных в Канаде и США, от 68% до

80% больных получали респираторную поддержку в режимах pressure control или assist-control с целевым  $V_T$  ( $\approx 6$  мл/кг) и  $P_{PLAT} < 30-35$  см  $H_2O$ .

Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа, представлены в таблице 5.

Таблица 5

### Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа

<b>Респиратор</b>	Респиратор для проведения респираторной поддержки больным с ОРДС, вызванном гриппом A(H1N1)pdm09, должен удовлетворять следующим условиям: <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 (<math>PEEP_{tot} = PEEP + PEEP_i</math>).</li> </ul> Для транспорта больных внутри стационара рекомендуется использование транспортных респираторов последнего поколения, позволяющих проводить точную настройку РЕЕР, дыхательного объема ( $V_T$ ) и фракции кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) и оснащенных системами мониторинга, близкими к таковым у реанимационных респираторов.																																				
<b>Режимы вентиляции</b>	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).																																				
<b>Дыхательный объем</b>	Рекомендовано 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> </ul> Женщины: $X = 45,5$ . Мужчины: $X = 50$ . В таблице ниже представлен рекомендуемый $V_T$ в зависимости от пола пациента и его роста: <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>Женщины <math>V_T</math> (мл)</td> <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> <td>Мужчины <math>V_T</math> (мл)</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> <td>560</td> </tr> </tbody> </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>	Рекомендовано использование частоты дыхания 20–35/мин, которая регулируется для достижения $PaCO_2$ , 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 больного на протективную вентиляцию (с $V_T$ 6 мл/кг)																																				
<b>РЕЕР</b>	Рекомендован выбор такого уровня РЕЕР, чтобы добиться давления плато в диапазоне 28-30 см $H_2O$ , и при этом, общее РЕЕР ( $PEEP + PEEP_i$ ) не превышало бы 20 см $H_2O$ , и не было бы ниже 5 см $H_2O$ , т.е. РЕЕР должно быть в диапазоне 5–20 см $H_2O$ . Изначально РЕЕР 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 РЕЕР обычно не вызывает нарушения гемодинамики. При возникновении артериальной гипотензии во время повышения уровня РЕЕР, рекомендована временная отсрочка повышения РЕЕР до восполнения объема циркулирующей жидкости.																																				
<b><math>FiO_2</math></b>	Рекомендовано использование $FiO_2$ 30–100%, которая регулируется для достижения показателей оксигенации: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>88\% \leq SpO_2 \leq 95\%</math></li> <li>• <math>55\text{ мм рт ст.} \leq PaO_2 \leq 80\text{ мм рт ст.}</math></li> </ul>																																				

<b>Седация - миорелаксация</b>	При тяжелых формах ОРДС в течение первых 24–48 часов рекомендована глубокая седация и начальная миорелаксация больного. Затем необходима адаптация седации для достижения частоты дыхания $\leq 35$ /мин, хорошей синхронизации больного с респиратором.
<b>Маневры рекрутирования</b>	Маневры рекрутирования не могут быть рекомендованы для всех больных ОРДС. Маневры рекрутирования рекомендованы 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 больного. Методика проведения маневра: СРАР 40 см H <sub>2</sub> O в течение 40 сек или транзиторное повышение РЕЕР (для достижения давления плато = 40 см H <sub>2</sub> O).
<b>Трахеальная аспирация</b>	Для предотвращения дерекрутирования и десатурации рекомендовано проведение аспирации трахеобронхиального секрета без отсоединения контура от респиратора. Для защиты медицинского персонала рекомендовано 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: РаО<sub>2</sub> 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<sup>®</sup>);</li> <li>• Ежедневные попытки снижения дозы (2.5, 1, 0.5 ppm).</li> </ul>
<b>Отлучение от респиратора</b>	<p>Рекомендовано ежедневное проведение сеанса спонтанной вентиляции у больных, которые соответствуют следующим критериям:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Отсутствие потребности в вазопрессорах;</li> <li>• Отсутствие седации;</li> <li>• Выполнение простых команд.</li> </ul> <p>Рекомендовано проводить сеанс спонтанной вентиляции в режиме: PS 7 см H<sub>2</sub>O, РЕЕР = 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 больному показана экстубация.</p>

## 10.2. Неинвазивная вентиляция легких

В отличие от традиционной респираторной поддержки, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), т.е. вентиляционное пособие без постановки искусственных дыхательных путей (интубационной или трахеостомической трубок), позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время, обеспечивая эффективное восстановление газообмена и достижение разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с ОДН. Во время НВЛ взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи носовых

или лицевых масок, больной находится в сознании и, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Следует подчеркнуть, что для проведения НВЛ необходим строгий отбор больных ОРДС, главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика.

Несмотря на то, что НВЛ может успешно применяться в качестве метода респираторной поддержки у небольшой группы больных ОРДС [С], существуют определенные опасения относительно возможности использования НВЛ у больных гриппом. НВЛ представляет собой респираторную поддержку с утечкой, и поэтому из контура респиратора в окружающую среду от больного может поступать аэрозоль, содержащий вирус гриппа, что является прямой угрозой заражения медицинского персонала.

Согласно рекомендациям Европейского Респираторного Общества, НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для больных с пневмонией/ОРДС, вызванными вирусом гриппа А(Н1N1)pdm09, т.е. при тяжелой гипоксемической ОДН.

В контексте гриппа НВЛ может рассматриваться:

- Для предотвращения дальнейшего ухудшения и потребности в интубации у пациентов с острой гиперкапнической ОДН средней и легкой степени тяжести из-за обострения хронических легочных заболеваний, вторичных по отношению к гриппозной инфекции, при отсутствии пневмонии, рефракторной гипоксемии и полиорганной недостаточности.

- Для предотвращения дальнейшего ухудшения и потребности в интубации у пациентов инфицированных вирусом гриппа с ОДН и/или дистресс-синдромом вследствие кардиогенного отека легких, при отсутствии пневмонии, рефракторной гипоксемии и полиорганной недостаточности.

- Для предотвращения постэкстубационной ОДН у пациентов с ОРДС, вторичным по отношению к гриппозной инфекции, преимущественно в тех случаях, когда пациент уже больше не заражен.

### **10.3. Дополнительные методы улучшения оксигенации**

Ведение наиболее сложных случаев ОРДС, при которых предложенные методы респираторной поддержки не позволяют добиться необходимых уровней оксигенации или альвеолярной вентиляции или ограничения риска баро- и волюмотравмы, в первую очередь, должно быть основано на индивидуальном анализе каждого клинического случая. В ряде ОРИТ, при условии доступности технического оборудования и опыта персонала, кроме респираторной поддержки у больных гриппом с крайне тяжелой гипоксемией использовались

такие методы терапии, как маневры рекрутирования [С], высокочастотная осцилляторная вентиляция [D], экстракорпоральная мембранная оксигенация [С], ингаляционный оксид азота [D] и прональная позиция [B].

#### **10.4. Экстракорпоральная мембранная оксигенация**

Крайне тяжелые случаи ОРДС могут потребовать проведения **экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО)** [С]. 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:  $PaO_2/FiO_2 < 50$  мм рт. ст., персистирующая\*;  
несмотря на  $FiO_2 > 80\%$  + РЕЕР ( $\leq 20$  см H<sub>2</sub>O) при  $P_{plat} = 32$  см H<sub>2</sub>O + прональная позиция +/- ингаляционный NO;

- Давление плато  $\geq 35$  см H<sub>2</sub>O  
несмотря на снижение РЕЕР до 5 см H<sub>2</sub>O и снижение VT до минимального значения (4 мл/кг) и  $pH \geq 7,15$ .

\* Характер персистирования 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;
- ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>.

#### **11. Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях при оказании помощи пациентам с подтвержденным или подозреваемым гриппом**

Для минимизации передачи инфекции работникам здравоохранения, пациентам и посетителям медицинских учреждений крайне важно, чтобы работники здравоохранения соблюдали надлежащие меры предосторожности в области инфекционного контроля в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ, в том числе во время ухода за пациентами с

гриппоподобными симптомами. *Вакцинация против гриппа работников медицинских организаций является обязательной и входит в Национальный календарь профилактических прививок* [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (с изменениями и дополнениями)]; при наличии медицинских противопоказаний - обязательна химиопрофилактика гриппа (таблица 1).

Передача вируса гриппа от человека человеку происходит преимущественно воздушно-капельным путем. Поэтому, меры предосторожности в области инфекционного контроля по отношению к пациентам с подозреваемым или подтвержденным гриппом и к пациентам с гриппоподобными симптомами должны быть направлены, в первую очередь, на борьбу с распространением капель из дыхательных путей [С]:

- при оказании медицинской помощи больным с подозрением или подтвержденным диагнозом гриппа использовать средства индивидуальной защиты (халат, колпак, маску, очки или защитный щиток для лица, перчатки);
- надеть маску на больного (если состояние больного позволяет);
- производить смену одноразовой медицинской или хирургической маски не реже 1 раза каждые 4 часа; смену перчаток после каждого пациента. В кабинете (палате, отделении) должны быть емкости с дезсредствами для дезинфекции защитной одежды и средств индивидуальной защиты;
- придавать особое внимание мытью рук (или обработке дезсредствами);
- проводить заключительную дезинфекцию на месте выявления больного (влажную уборку с применением дезинфекционных средств по режиму вирусных гепатитов, проветривание помещения, кварцевание);
- при контакте с пациентом в случае отсутствия средств индивидуальной защиты рекомендуется профилактика осельтамивиром в дозе 75 мг в день в течение 7 дней;
- за контактными, в т. ч. из числа медработников, установить медицинское наблюдение в течение 7 дней с ежедневным осмотром, опросом и измерением температуры дважды в день;
- при любых клинических проявлениях гриппа у контактных показана провизорная госпитализация в инфекционные отделения.

Процедуры, при которых образуются аэрозоли (например, удаление жидкости из дыхательных путей, интубация, реанимация, бронхоскопия, аутопсия), связаны с повышенным

риском передачи инфекции, и меры предосторожности в области инфекционного контроля должны включать использование:

- респиратора для защиты от попадания частиц (например, EU FFP2, US NIOSH-certified N95);
- средств защиты для глаз (очки);
- чистого, нестерильного халата с длинными рукавами;
- перчаток (для некоторых из этих процедур необходимы стерильные перчатки).

## 12. Ключевые положения клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Таблица 6

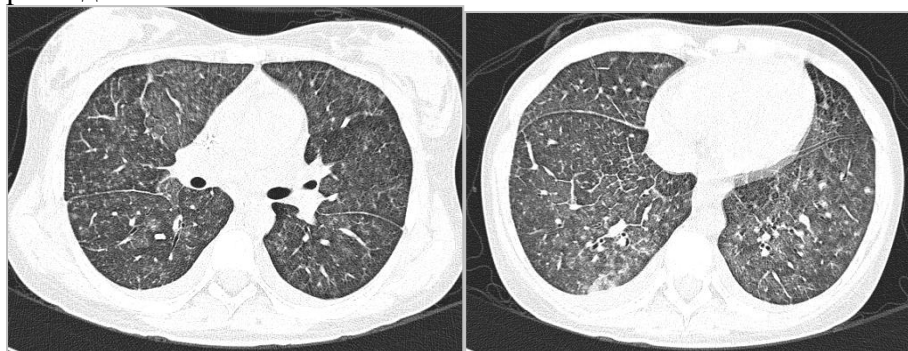
### Краткое описание клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Сила рекомендаций (см. приложение)	Методы	Стратегия
<b>A</b>	<b>Противовирусная терапия</b>	Если показано лечение, рекомендуется ранее его начало с применением осельтамивира и занамивира. Продленное лечение осельтамивиром (по меньшей мере, 10 дней) и увеличенные дозы (до 150 мг для взрослых, два раза в день) следует предусматривать при лечении случаев тяжелого заболевания. При отсутствии ответа на первичную терапию, возможно назначение двойной противовирусной терапии: <b>имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты</b> в комбинации с осельтамивиром.
<b>C</b>	<b>Антибиотики</b>	При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией. В случае использования антибиотиков при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.
<b>C</b>	<b>Глюкокортикостероиды</b>	Системные ГКС, начало назначения которых произошло в первые 7 дней от начала развития ОРДС, может улучшить исходы заболевания.
<b>D</b>	<b>Нестероидные противовоспалительные средства, жаропонижающие средства</b>	Парацетамол, назначаемый перорально или в виде свечей. Избегать назначения салицилатов (ацетилсалициловой кислоты и продуктов, ее содержащих) пациентам моложе 18 лет вследствие риска развития синдрома Рейе.
<b>C</b>	<b>N-ацетилцистеин (НАС)</b>	Назначение больным ОРДС высоких доз НАС (40-150 мг/кг веса в сутки) ускоряет разрешение ОРДС, повышает индекс оксигенации и уменьшает длительность респираторной поддержки
<b>C</b>	<b>ГМ-КСФ</b>	Назначение ГМ-КСФ способно привести к улучшению физиологических параметров у больных ОРДС
<b>C</b>	<b>Простациклин</b>	Применение простациклина у больных ОРДС способно

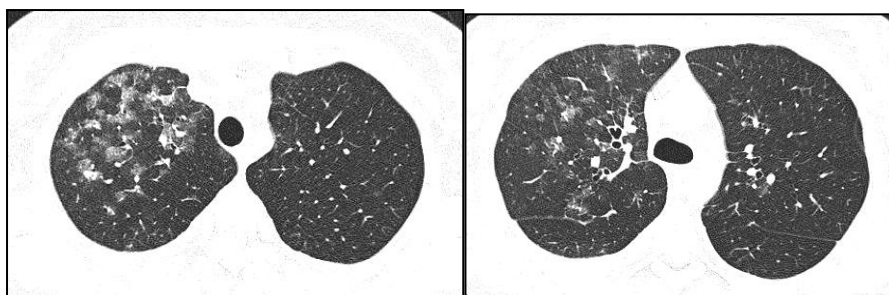
		улучшить оксигенацию крови.
<b>D</b>	<b>Кислородотерапия</b>	Контролировать насыщение кислородом и поддерживать SpO <sub>2</sub> на уровне 88-95% (при беременности - 92-95%). Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания.
<b>A</b>	<b>Механическая вентиляция легких</b>	При развитии ОРДС применяется протективная вентиляция легких, с использованием малых V <sub>T</sub> и подхода «открытого легкого» (целевые V <sub>T</sub> ≈ 6 мл/кг, P <sub>PLAT</sub> < 30-35 см H <sub>2</sub> O).
<b>C</b>	<b>Неинвазивная вентиляция легких</b>	НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для больных с пневмонией/ОРДС, вызванными вирусом гриппа, т.е. при тяжелой гипоксемической ОДН.
<b>C</b>	<b>Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)</b>	Крайне тяжелые случаи ОРДС могут потребовать 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.
<b>C</b>	<b>Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях</b>	Стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем. В случае выполнения процедур, связанных с образованием аэрозолей, необходимо использовать соответствующий защитный респиратор (N95, FFP2 или аналогичный), защиту для глаз, халаты и перчатки. Проводить данную процедуру в помещении, вентилируемым надлежащим образом, которое может быть оборудовано средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ.

### 13. Приложение. Рентгенологическая картина вирусных пневмоний и ОРДС.

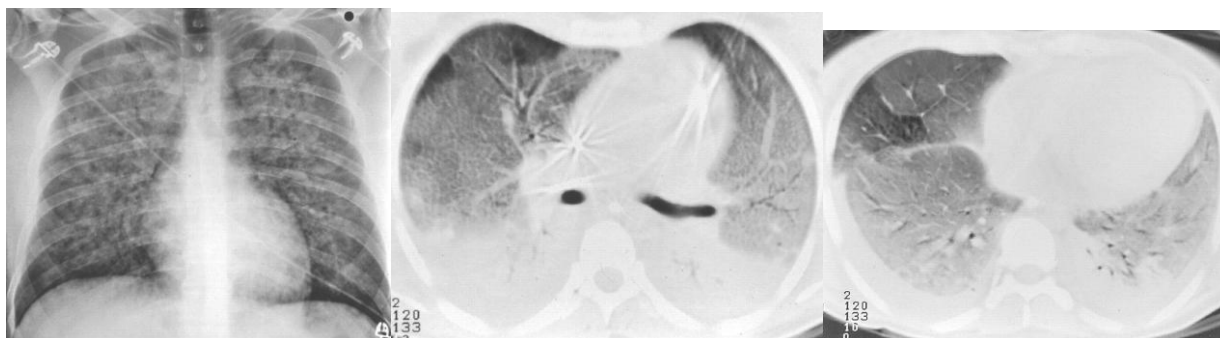
1. КТ-картина вирусной пневмонии. Центрилобулярные очаги и матовое стекло, нет очагов с распадом



2. КТ-картина вирусной пневмонии при гриппе А(Н1N1)рdm09. Двусторонние ретикулярные или ретикулонодулярные изменения



### 3. Рентгенологическая и КТ-картина ОРДС как осложнение вирусной инфекции



## 14. Приложение.

### Методология

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

поиск в электронных базах данных.

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

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

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

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

#### Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры

	исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

**Методы, использованные для анализа доказательств:**

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

**Таблицы доказательств:**

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

**Методы, использованные для формулирования рекомендаций:**

консенсус экспертов.

**Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций:**

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