

**МІНІСТЭРСТВА  
АХОВЫ ЗДAROЎЯ  
РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ**

вул.Мяснікова, 39, 220048, г. Мінск,  
Тэл. 222-65-47, факс 222-46-27  
E-mail: mzrb@belcmt. by



**МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

ул.Мясникова, 39, 220048, г. Мінск,  
Тел. 222-65-47, факс 222-46-27  
E-mail: mzrb@belcmt. by

*дб. Н. 2009 г. № 08-2/204*

На № \_\_\_\_\_

Руководителям республиканских  
организаций здравоохранения  
(по списку)

Ректорам высших медицинских  
учреждений образования

*УЗД, КОМИТЕТ ПО ЗДР + Д МГЦК*

О направлении информации

Управление организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь направляет руководство по Клиническому ведению случаев инфицирования человека вирусом пандемического гриппа (H1N1) – 2009, подготовленное Всемирной организацией здравоохранения.

Приложение на 19 листах в одном экземпляре.

Заместитель начальника управления  
организации медицинской помощи,  
начальник отдела специализированной  
медицинской помощи

Т.Ф. Мигаль



## Clinical management of human infection with pandemic influenza (H1N1) 2009: Revised guidance

### Клиническое ведение случаев инфицирования человека вирусом пандемического гриппа (H1N1) – 2009: пересмотренное руководство

Ноябрь 2009 г.

#### Введение

Новый вирус гриппа А (H1N1) свиного происхождения возник среди населения Мексики весной 2009 г. и распространился лицами, совершающими поездки по всему миру, что привело к первой пандемии гриппа с 1968 года. По состоянию на октябрь 2009 г., 195 стран сообщили о подтвержденных случаях заболевания человека пандемическим гриппом (H1N1) – 2009. Несмотря на то, что большинство случаев заболевания, вызванных пандемическим вирусом (H1N1) – 2009, представляли собой ограниченные неосложненные заболевания слабой или умеренной тяжести, были зарегистрированы случаи острых осложнений, в том числе с летальным исходом.

Пандемический вирус гриппа (H1N1) – 2009 отличается по своей патогенности от сезонного гриппа двумя основными аспектами. Во-первых, поскольку у большинства людей имеется незначительный или вовсе отсутствует предшествующий иммунитет к этому вирусу, эта инфекция воздействовала на более широкий возрастной диапазон, особенно детей и молодых людей. Во-вторых, этот вирус может инфицировать нижние дыхательные пути и вызывать быстро прогрессирующую пневмонию, особенно у детей и взрослых молодого и среднего возраста.

В октябре 2009 г. ВОЗ созвала международную консультацию в Вашингтоне, США, на которой были представлены все регионы ВОЗ, для пересмотра руководящих принципов клинического ведения пациентов с пандемической вирусной инфекцией (H1N1) – 2009. Эксперты по вопросам общественного здравоохранения, лабораторных исследований, патологии и клинической помощи встретились для рассмотрения опубликованных до настоящего времени фактических данных и для обмена неопубликованными данными. Настоящий документ содержит информацию, предоставленную ВОЗ, и обновляет предыдущие руководства ВОЗ. Дополнительное руководство ВОЗ по фармакологическому ведению, а также рекомендации по инфекционному контролю для медико-санитарных учреждений имеются отдельно. Мы предполагаем поручить проведение полных обзоров фактических данных при подготовке к следующей международной консультации в 2010 году. Настоящее клиническое руководство после этого будет соответствующим образом пересмотрено на основе новой информации. Цель данного документа состоит в том, чтобы предоставить информацию клиницистам, ведущим пациентов с подозреваемой или подтвержденной пандемической вирусной инфекцией (H1N1) – 2009.

## История вопроса

Эпидемиология инфицирования пандемическим вирусом (H1N1) – 2009 до настоящего времени свидетельствует о том, что наибольшая заболеваемость наблюдалась среди детей и молодых взрослых. Был описан широкий клинический спектр болезни в диапазоне от заболевания верхних дыхательных путей средней тяжести и без высокой температуры, фебрильного гриппоподобного заболевания (ГПЗ) до тяжелых или даже летальных осложнений, включая быстро прогрессирующую пневмонию. Наиболее часто отмечаемые симптомы включают кашель, высокую температуру, боль в горле, мышечную боль, недомогание и головную боль. У некоторых пациентов наблюдались желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота и/или диарея).

Приблизительно в 10-30% случаев госпитализированных пациентов в некоторых странах потребовалось разместить в блоках интенсивной терапии (БИТ). Тяжело больные пациенты включали тех, у которых наблюдалась быстро прогрессирующая болезнь нижних дыхательных путей, нарушение дыхания и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с неподдающейся лечению гипоксемией. Другие острые осложнения включали вторичную инвазивную бактериальную инфекцию, септический шок, почечную недостаточность, множественную дисфункцию органов, миокардит, энцефалит и обострение основных хронических заболеваний, таких как астма, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) или застойная сердечная недостаточность.

**Факторы риска тяжелого заболевания** в результате инфицирования пандемическим вирусом (H1N1) – 2009, зарегистрированные до настоящего времени, признаны аналогичными тем факторам риска, которые были выявлены для осложнений в результате сезонного гриппа. Они включают следующие группы:

- дети грудного и раннего возраста, особенно дети младше двух лет
- беременные женщины
- лица любого возраста с хронической болезнью легких (например, астмой, ХОЗЛ)
- лица любого возраста с хронической болезнью сердца (например, застойной сердечной недостаточностью)
- лица с нарушениями обмена веществ (например, диабетом)
- лица с хроническим заболеванием почек, хроническим гепатитом, некоторыми неврологическими состояниями (включая нервно-мышечные, нейрокогнитивные расстройства и эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодепрессией, вызванными либо иммунодепрессивными состояниями, такими как ВИЧ-инфекция, либо вторичными состояниями, такими как иммуносупрессивное лекарственное лечение или наличие злокачественных образований
- дети, получающие длительную аспириновую терапию
- лица в возрасте 65 лет и старше

Более высокий риск острых осложнений в результате инфицирования пандемическим вирусом (H1N1) – 2009 также зарегистрирован среди людей, страдающих ожирением (особенно тех, которые страдают болезненным ожирением), а также среди малоимущих групп населения и коренных народностей.

В среднем, приблизительно половина госпитализированных пациентов имели, по крайней мере, одно или более сопутствующих медицинских состояний<sup>1</sup>. Однако приблизительно одна треть пациентов с острым заболеванием, поступивших в БИТ, ранее были здоровы.

Инкубационный период, как представляется, составляет приблизительно 2-3 дня, но может достигать семи дней.

Краткая форма ВОЗ для описания клинического случая заболевания (H1N1) – 2009 в целях сбора клинических данных имеется по адресу:

[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) (Приложение 3)

## Описание случая заболевания

### Неосложненный грипп

- Симптомы ГПЗ включают: высокую температуру, кашель, боль в горле, ринорею, головную боль, мышечную боль и недомогание, но отсутствие затрудненного дыхания и отсутствие диспноэ. У пациентов могут наблюдаться некоторые или все из этих симптомов.
- Могут также присутствовать желудочно-кишечные симптомы, такие как диарея и/или рвота, особенно у детей, но без признаков дегидратации.

### Осложненный или тяжелый грипп

- Присутствие клинических признаков (например, затрудненное дыхание/диспноэ, тахипноэ, гипоксия) и/или рентгенологических признаков заболевания нижних дыхательных путей (например, пневмония), поражение центральной нервной системы (ЦНС) (например, энцефалопатия, энцефалит), острая дегидратация или присутствие вторичных осложнений, таких как почечная недостаточность, мультиорганная недостаточность и септический шок. Другие осложнения могут включать рабдомиолиз и миокардит.
- Обострение основной хронической болезни, включая астму, ХОЗЛ, хронический гепатит и почечную недостаточность, диабет или сердечно-сосудистые заболевания.
- Любое другое состояние или клинические признаки, требующие помещения в больницу для клинического ведения.
- Любые признаки прогрессирования болезни, описанные ниже.

### Признаки и симптомы прогрессирующей болезни

У больных первоначально неосложненным гриппом может развиваться более тяжелая болезнь. Прогрессирование может быть быстрым (в течение 24 часов). Ниже приведены некоторые из показателей прогрессирования, которые могут потребовать неотложного пересмотра методов ведения больного:

- Симптомы и признаки, свидетельствующие о недостатке кислорода или сердечно-легочной недостаточности:

---

<sup>1</sup> В докладах из ряда стран, описывающих госпитализированные случаи, отмечаются различные соотношения пациентов с сопутствующими состояниями; это, вероятно, отражает различия в том, как эти состояния были определены.

- одышка (при нагрузке или в спокойном состоянии), затрудненное дыхание<sup>2</sup>, посинение, кровь в мокроте или окрашенная мокрота, боль в груди и низкое кровяное давление;
- у детей - учащенное или затрудненное дыхание; и
- гипоксия по показаниям пульсоксиметра.
- Симптомы и признаки, свидетельствующие об осложнениях со стороны ЦНС:
  - измененное психическое состояние, потеря сознания, сонливость или трудности с пробуждением и повторяющиеся или постоянные конвульсии (эпилептические припадки), спутанность сознания, сильная слабость или паралич.
- Данные об устойчивой репликации вируса или инвазивной вторичной бактериальной инфекции, полученные на основе лабораторного тестирования или клинических признаков (например, стойкая высокая температура и другие симптомы, продолжающиеся более трех дней).
- Сильная дегидратация, проявляющаяся в понижении активности, головокружении, уменьшении мочеиспускания и заторможенности.

### Инфекционный контроль

Полученные до настоящего времени фактические данные свидетельствуют о том, что пандемический вирус (H1N1) - 2009 передается аналогично сезонным вирусам гриппа А и В. Во всех случаях необходимо соблюдать надлежащие меры инфекционного контроля (стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем). В случае выполнения процедур высокого риска с образованием аэрозолей (например, бронхоскопии или любой процедуры с аспирацией из дыхательных путей) необходимо использовать аэрозольный респиратор (N95, FFP2 или эквивалентный), защиту для глаз, халаты и перчатки и проводить такую процедуру в помещении с адекватной естественной или принудительной вентиляцией в соответствии с руководством ВОЗ<sup>3</sup>.

Продолжительность изоляционных мер предосторожности для госпитализированных больных с симптомами гриппа должна составлять 7 дней после начала заболевания или 24 часа после снятия высокой температуры и респираторных симптомов - в зависимости от того, что продолжается дольше, - в то время, когда больной находится в медицинском учреждении. В случае продолжительной болезни с осложнениями (например, пневмонии) меры контроля должны применяться в течение острой стадии заболевания (то есть до тех пор, пока клиническое состояние больного не улучшится). Особое внимание необходимо при оказании помощи больным с пониженным иммунитетом, которые могут распространять вирус более длительное время и которые также подвергаются более высокому риску развития резистентности к противовирусным препаратам<sup>4</sup>.

В особых условиях (например, в отделении неотложной помощи и в блоке интенсивной терапии) рекомендации в отношении профилактики инфекции и борьбы с ней,

<sup>2</sup> Более подробная информация о предупреждающих признаках у детей см. в документе *Integrated management of childhood illness (IMCI) chart booklet* по адресу: [http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/documents/IMCI\\_chartbooklet/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/documents/IMCI_chartbooklet/en/index.html)

<sup>3</sup> [http://www.who.int/csr/resources/publications/infection\\_control/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/infection_control/en/index.html)

<sup>4</sup> Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2009 г. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus. *Weekly Epidemiological Report*, 2009, Vol. 84(44):453-468. Имеется по адресу: <http://www.who.int/wer/2009/wer8444/en/index.html>

возможно, необходимо будет изменить, основываясь на риске образования аэрозолей респираторных выделений в результате разнообразных неожиданных событий и неотложных процедур.

## Диагностика

Лабораторное подтверждение пандемического вируса (H1N1) - 2009, особенно в начале новой вспышки среди заболеваемости населения или при появлении необычных случаев, имеет важное значение для ведения больных, например для процедур инфекционного контроля, рассмотрения вариантов противовирусного лечения и отказа от ненадлежащего использования антибиотиков. В настоящее время во многих странах диагностические тесты могут быть проведены специализированными лабораториями<sup>5</sup>. Наиболее своевременное и точное подтверждение этой инфекции обеспечивается с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР).

Клиническими образцами для лабораторной диагностики являются респираторные образцы. Воздействие вида образца на лабораторную диагностику инфекции пандемическим вирусом (H1N1) - 2009 пока недостаточно изучено. Для этой цели целесообразно брать пробы из верхних дыхательных путей, включая комбинацию назальных или носоглоточных образцов, а также мазок из зева. Последние данные подтверждают вирусную репликацию и выделение пандемического вируса (H1N1) - 2009 в образцах, взятых из нижних дыхательных путей (трахейные и бронхиальные аспираты) у больных с симптомами в нижних дыхательных путях, и у этих больных такие образцы дают большую диагностическую точность, чем образцы, взятые из верхних дыхательных путей.

Если известно, что вирусы гриппа циркулируют в группе местного населения, больные с признаками **неосложненного гриппа** могут диагностироваться на основе клинических и эпидемиологических данных. Всех больных следует проинструктировать повторно обратиться в медицинское учреждение, если у них возникнут любые **признаки или симптомы прогрессирующей болезни** или **если не будет улучшения в течение 72 часов после возникновения симптомов**.

Диагностическое тестирование (если есть возможность для его проведения) должно проводиться в первую очередь для больных, у которых подтверждение инфицирования вирусом гриппа может повлиять на клиническое ведение, включая больных, считающихся подвергающимися риску, и/или больных с осложненным, тяжелым или прогрессирующим респираторным заболеванием. Кроме того, результаты диагностического тестирования могут также быть ценными для руководства практическими мерами борьбы с инфекцией и при близком контакте с больным.

**Ни при каких обстоятельствах диагностическое тестирование гриппа не должно откладывать начало осуществления практических мер инфекционного контроля или начало противовирусного лечения, если на основании клинических и эпидемиологических признаков предполагается пандемический грипп, вызванный вирусом (H1N1) - 2009.** Кроме того, результаты всех диагностических тестов на грипп зависят от ряда факторов, включая тип образца, качество полученного образца, время взятия образца, а также условия его хранения и транспортировки.

<sup>5</sup> ВОЗ может оказать помощь в проведении лабораторного тестирования.  
См. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/laboratory/en/index.html>

Недостатки в любом звене этой цепи могут привести к ложно-отрицательным результатам. Если клинические сомнения велики, клиницистам следует рассмотреть возможность повторения тестирования и проведения серии тестов.

Больные могут быть коинфицированы бактериальными патогенами или другими респираторными вирусами; поэтому следует также предусмотреть возможность проведения расследования и/или эмпирического лечения. Решение лечить больного гриппом противовирусными препаратами не исключает необходимости учета других инфекций и их лечения, особенно эндемических фебрильных заболеваний с похожими проявлениями (например, лихорадки денге, малярии).

Несколько диагностических экспресс-тестов на грипп (включая так называемые диагностические тесты "в месте оказания помощи") имеются в продаже во многих странах мира. Однако исследования показывают, что диагностические экспресс-тесты пропускают многие случаи инфицирования пандемическим вирусом (H1N1), и поэтому полученные отрицательные результаты не могут исключить наличия заболевания и не должны использоваться в качестве основания для отказа от лечения или прекращения применения мер инфекционного контроля.

Помимо оказания индивидуальной помощи больным, диагностические экспресс-тесты могут использоваться в местах возможной вспышки болезни. Они могут указывать на присутствие гриппа в группе местного населения, что может дать основания для принятия решения в области общественного здравоохранения в отсутствие своевременно подтверждающего тестирования с помощью более чувствительных методов.

Помимо ведения отдельных случаев заболевания, клиницистам предлагается сотрудничать в рамках служб общественного здравоохранения по эпиднадзору с целью мониторинга за эволюцией вирусов и собирать образцы, особенно от тяжело больных пациентов, для изоляции вирусов.

Более подробную информацию об использовании диагностических экспресс-тестов см. на веб-сайте ВОЗ<sup>6</sup>.

### **Тестирование на чувствительность к противовирусным препаратам**

Как правило, тестирование на чувствительность к противовирусным препаратам может проводиться в ограниченном числе специализированных лабораторий. Если болезнь персистирует, несмотря на противовирусное лечение (более пяти дней после начала лечения), имеются все основания предположить устойчивость к противовирусным препаратам и изучить возможности для тестирования.

### **Общие аспекты лечения**

До сегодняшнего дня большинство случаев инфицирования людей пандемическим вирусом (H1N1) - 2009 протекали в ограниченной форме без осложнений. В случае необходимости, можно предоставлять поддерживающее лечение, например с помощью жаропонижающих средств (парацетамола или ацетаминофена) для снятия высокой температуры или боли, а также регидратацию жидкостями. В связи с риском развития

---

<sup>6</sup> <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/laboratory/en/index.html>

синдрома Рейе НЕ ДОПУСКАЕТСЯ использование у детей и молодых людей (младше 18 лет) салицилатов (таких как аспирин или аспирин-содержащие препараты).

Факторы риска у ранее здоровых людей, предполагающие повышенный риск прогрессирующей болезни или тяжелых осложнений, полностью не установлены. Больным с подозреваемой инфекцией пандемическим вирусом (H1N1) - 2009, в том числе больным с неосложненным заболеванием, следует предоставить информацию и дать указания в отношении признаков ухудшения болезни и проинструктировать о том, как незамедлительно обратиться за медицинской помощью (см. **Признаки и симптомы прогрессирующей болезни**). Клиницистам следует также учитывать любые сопутствующие заболевания и другие связанные с риском состояния (см. выше).

Беременные женщины, особенно имеющие сопутствующие заболевания, подвергаются повышенному риску осложнений в результате инфицирования вирусом гриппа. Грипп у беременных связан с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, таких как самопроизвольный аборт, преждевременные роды и дистресс-синдром плода. Следовательно, беременные женщины с подозреваемой или подтвержденной инфекцией пандемическим вирусом (H1N1) - 2009 должны наблюдаться более пристально и получать противовирусное лечение на ранней стадии (см. ниже раздел о противовирусных препаратах). Для снятия жара и боли у беременных женщин применяется парацетамол (ацетаминофен), так как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), включая аспирин<sup>7</sup>, связаны с рисками для плода и кровотечениями у матери и, следовательно, противопоказаны при беременности.

Дети грудного и раннего возраста (младше 2 лет) имеют наивысший коэффициент госпитализации, особенно дети с сопутствующими хроническими медицинскими состояниями. У новорожденных детей и детей раннего возраста часто наблюдаются менее типичные симптомы ГПЗ, такие как апноэ, низкая температура, учащенное дыхание, цианоз, чрезмерная сонливость, заторможенность, отсутствие аппетита и дегидратация. Такие симптомы являются неспецифичными, и диагноз невозможно поставить основываясь только на этих признаках. Во время циркуляции пандемического вируса (H1N1) - 2009 клиницистам следует проявлять повышенную бдительность и осознавать возможность появления ГПЗ у тех, кто был в контакте с ребенком, чтобы содействовать клинической диагностике и избежать задержки в начале противовирусного лечения. Родителям следует рекомендовать наблюдать за признаками и сообщать их, если появятся какие-либо из предупреждающих симптомов.

### Антивирусная терапия

Вирус пандемического гриппа (H1N1) - 2009 в настоящее время подвержен воздействию ингибиторов нейраминидазы (НАИ) осельтамивира и занамивира, однако устойчив к ингибиторам М2 амантадину или римантадину<sup>8</sup>.

Ниже приводятся краткие рекомендации в отношении лечения<sup>9</sup>:

<sup>7</sup> Низкая доза аспирина (75-100 мг/день) иногда используется для специфических материнских состояний. Обычная дозировка для жаропонижающего эффекта признана высокой и во время беременности противопоказана.

<sup>8</sup> <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5817.pdf>

<sup>9</sup> [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_use\\_antivirals\\_20090820/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/index.html)



- Пациенты с тяжелыми или прогрессирующими клиническими проявлениями заболевания должны получать лечение осельтамивиром. Лечение следует начинать в возможно кратчайшие сроки.
  - Эта рекомендация касается всех групп пациентов, включая беременных женщин и детей в возрасте младше двух лет, включая новорожденных.
  - Пациентам с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания, не поддающимся лечению с помощью обычных схем, может быть целесообразно применение более высоких доз осельтамивира и большая продолжительность лечения. В ряде случаев среди взрослых используется дозировка 150 мг два раза в день.
  - В тех случаях, когда (1) осельтамивир не имеется в наличии или нет возможности его использования или (2) вирус проявляет резистентность к осельтамивиру, пациенты с тяжелым или прогрессирующим течением клинического заболевания должны получать лечение занамивиром.
- Пациенты с повышенным риском развития тяжелой или осложненной формы заболевания, однако проявляющие признаки болезни, вызванной вирусом гриппа, в неосложненной форме, должны получать лечение осельтамивиром или занамивиром. Лечение следует начинать в возможно кратчайшие сроки после начала заболевания.
- Пациентам, которые не считаются подвергающимися повышенному риску развития заболевания в тяжелой или осложненной форме и у которых болезнь, вызванная подтвержденным или подозреваемым инфицированием вирусом гриппа, протекает без осложнений, не нуждаются в проведении противовирусной терапии.

В случае использования противовирусной терапии ее следует, в идеальном случае, начинать на ранней стадии после появления симптомов, однако ее можно использовать на любой стадии активной болезни, когда предполагается или документально подтверждена возможность репликации текущей вирусной инфекции. Полученные за последнее время практические результаты убедительно указывают на то, что раннее начало лечения ассоциируется с лучшими результатами. Таким образом, противовирусную терапию следует начинать немедленно, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза.

В качестве альтернативы промышленно изготовленному порошку для пероральной суспензии были описаны методы экстемпорального приготовления пероральной суспензии из капсул осельтамивира. При использовании этих методов пользуйтесь инструкциями, предоставляемыми изготовителями<sup>10</sup>.

В отношении пациентов, у которых сохраняется тяжелое течение болезни, несмотря на лечение осельтамивиром, существует мало альтернативных лицензированных вариантов противовирусной терапии. В этих ситуациях врачи-клиницисты рассматривают возможности внутривенного введения альтернативных противовирусных препаратов, таких как занамивир, перамивир, рибавирин или иных экспериментальных методов лечения. Такие методы лечения следует использовать лишь в условиях сбора данных

<sup>10</sup> <http://www.tamiflu.com/hcp/dosing/extprep.aspx>

для проспективных клинических и вирусологических исследований и с соблюдением следующих мер предосторожности:

- рибавирин следует принимать в качестве монотерапии;
- рибавирин не следует принимать беременным женщинам; и
- занамивир в форме порошка для вдыхания не следует принимать путем его распыления ввиду присутствия лактозы, которая может отрицательно влиять на вентиляционную функцию.

С полной информацией в отношении показаний к лечению, дозировки и мерах предосторожности при использовании осельтамивира и занамивира можно ознакомиться в документе с краткой характеристикой лекарственного препарата<sup>11</sup>. Информация о стандартной схеме лечения приводится в Таблице 2.

Кормящие матери могут продолжать практику грудного вскармливания в период заболевания и приема осельтамивира или занамивира.

Было описано небольшое число спорадических случаев резистентности к осельтамивиру<sup>4</sup>. Риск резистентности считается выше у больных с длительным течением заболевания (в особенности с тяжелыми нарушениями иммунной системы или иммуносуппрессией) и получающих противовирусную терапию длительное время, однако с позитивными результатами теста на вирус. При этих клинических ситуациях работники здравоохранения должны проявлять повышенную настороженность в отношении развития резистентности к осельтамивиру. Следует предпринять лабораторные исследования в целях установления наличия вируса, резистентного к противовирусной терапии. Сообщалось также о нескольких случаях резистентности после лечения осельтамивиром пациентов с типичным неосложненным гриппом.

Поскольку все характеризированные до настоящего времени вирусы пандемического гриппа (H1N1) - 2009, резистентные к осельтамивиру, оставались чувствительными к занамивиру, данный препарат остается лечебной альтернативой для всех пациентов с серьезным течением заболевания, вызванным вирусом пандемического гриппа (H1N1) - 2009, устойчивым к осельтамивиру.

### Кислородная терапия

В ходе приема или сортировки и на регулярной основе во время последующего лечения госпитализированных пациентов необходимо, по возможности, контролировать степень насыщения кислородом с помощью пульсоксиметра. В целях устранения гипоксемии следует производить дополнительное насыщение кислородом. Для проведения кислородной терапии при пневмонии ВОЗ рекомендует поддерживать уровень насыщения кислородом выше 90%<sup>12</sup>; однако в некоторых клинических ситуациях этот предел может быть повышен до 92-95%, например во время беременности. В случае групп населения, проживающих в высокогорных местностях, необходимо использовать иные пороговые величины для диагностики гипоксемии,

<sup>11</sup> [http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/Tamiflu\\_PI\\_clean\\_en.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tamiflu/Tamiflu_PI_clean_en.pdf) (по состоянию на 25 октября 2009 г.);

[http://www.lakemedelsverket.se/SPC\\_PIL/Pdf/enhumspc/Relenza%20inhalation%20powder%20pre-dispensed%20ENG.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/SPC_PIL/Pdf/enhumspc/Relenza%20inhalation%20powder%20pre-dispensed%20ENG.pdf) (по состоянию на 25 октября 2009 г.).

<sup>12</sup> Пациенты с ХОЗЛ имеют иной пороговый уровень при гипоксемии. Чрезмерная концентрация кислорода может подавлять активность дыхательного центра и связана с риском ухудшения состояния.

однако в случае пневмонии или ОРДС они также будут в большей степени восприимчивы к тяжелой гипоксемии.

Пациентам с тяжелой гипоксемией необходим значительный поток кислорода (например, 10 литров в минуту), подаваемого через маску. Некоторые пациенты, которые испытывают затруднение с соблюдением этого предписания (например, дети), могут нуждаться в более пристальном внимании со стороны младшего медицинского персонала или членов семьи. В том случае, если система подачи кислорода по трубопроводу отсутствует, необходимо предусмотреть наличие баллонов большей вместимости. ВОЗ включила кислород в свой Перечень основных лекарственных средств в 1979 г., однако в некоторых странах наличие кислорода пока еще повсеместно не обеспечено. Если медицинского кислорода нет, то можно использовать кислород для промышленных целей<sup>13</sup>. Кислородную терапию в отношении новорожденных детей следует осуществлять в соответствии с опубликованными руководящими принципами<sup>14</sup>.

### Антибактериальная терапия

При наличии пневмонии лечение с помощью антибиотиков должно проводиться, как правило, с соблюдением рекомендаций, содержащихся в опубликованных руководящих принципах, разработанных на основе фактических данных для лечения внебольничной пневмонии<sup>15</sup>. Однако сезонный грипп и предыдущие пандемии гриппа ассоциируются с повышенным риском вторичных инфекций *Staphylococcus aureus*, которые могут протекать в тяжелой форме, носить быстро прогрессирующий характер, вызывать некроз и в ряде случаев вызываться штаммами, устойчивыми к метициллину. В случае использования антибиотиков при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию пациентов в сочетании с новой вирусной инфекцией гриппа А (H1N1) необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.

При развитии тяжелого заболевания, вызванного пандемическим вирусом (H1N1) - 2009, на раннем этапе может происходить одновременное бактериальное инфицирование такими возбудителями, как пневмококк и *Staphylococcus aureus*. При проведении инвазивной вентиляции могут возникать респираторные инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи в результате механической вентиляции или по иным причинам, в связи с чем следует принимать соответствующие меры для предотвращения этого<sup>16</sup>. Таким образом, лечение с помощью антибиотиков является важным элементом ведения пациентов и должно охватывать нозокомиальные патогены, основываясь на микробиологических и местных эпидемиологических данных.

При использовании антибактериальной терапии при беременности или женщинами, осуществляющими грудное вскармливание, необходимо убедиться в том, что лечение какой-либо вторичной инфекции является безопасным при беременности и грудном

<sup>13</sup> [http://whqlibdoc.who.int/hq/1993/WHO\\_ARI\\_93.28.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/1993/WHO_ARI_93.28.pdf)

<sup>14</sup> <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241546220.pdf>

<sup>15</sup> [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/924159084X\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/924159084X_eng.pdf) (for pregnant women and newborns)

<sup>16</sup> World Health Organization (WHO), 2002. Prevention of hospital-acquired infections, 2nd edition. A practical guide.

[http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO\\_CDS\\_CSR\\_EPH\\_2002\\_12/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_EPH_2002_12/en/index.html)

вскармливания, то есть следует избегать использования тетрациклинов, хлорамфеникола и хинолонов.

Не следует применять химиопрофилактику с помощью антибиотиков.

### **Уход за тяжелобольными**

#### **Первоначальная оценка**

1) Важнейшими клиническими симптомами, указывающими на возможность тяжелого течения заболевания, является нехватка воздуха или учащенное дыхание (тахипноэ). Эти симптомы должны побуждать к проведению более тщательной оценки, включая пульсовую аксиметрию и рентгенографию грудной клетки.

2) Первоначальные лабораторные тесты могут не выявить вирусную инфекцию при заболевании нижних дыхательных путей. Было показано, что пробы, взятые из нижних дыхательных путей (например, трахеальный аспират), обладают большей диагностической ценностью, чем пробы из верхних дыхательных путей (например, мазки из зева или носоглотки). При интубации пациентов первоначальное тестирование на инфицирование пандемическим вирусом (H1N1) - 2009 должно заключаться во взятии парных проб аспирата из носоглотки и трахеи для ОТ-ПЦР. Если первоначальные тесты отрицательные, их следует повторять в течение 48-72 часов у пациентов с высокой степенью вероятности инфицирования на основании клинических или эпидемиологических данных.

#### **Антивирусная терапия**

Лечение осельтамивиром должно начинаться сразу же после госпитализации, если оно не было начато ранее. Имеющиеся в настоящее время данные показывают, что продолжительность лечения может составить более 5 дней, и что лечение следует продолжать как минимум 10 дней, если нет клинических или вирусологических данных, указывающих на то, что репликация вируса более не происходит. Данные о безопасности свидетельствуют в пользу приема повышенных доз осельтамивира; у взрослых можно рассматривать использование доз до 150 мг два раза в день.

При рассмотрении возможности назначения более высоких доз у пациентов с нарушением функции почек, нуждающихся в корректировке дозы, следует соблюдать осторожность.

Достаточный объем данных о безопасности доз более 75 мг два раза в день при беременности отсутствует.

#### **Поддерживающее лечение**

Состояние пациентов с прогрессирующим течением заболевания пандемическим гриппом (H1N1) может очень быстро ухудшаться (в течение нескольких часов) и требовать тщательного наблюдения и принятия оперативных мер вмешательства. Лечение ОРДС в сочетании с инфицированием новым вирусом гриппа А (H1N1) должно основываться на опубликованных научно обоснованных рекомендациях в отношении ОРДС, связанного с сепсисом.

- На начальной стадии целесообразно использование стандартных методов механической защитной вентиляции легких (вентиляции по давлению и объемной вентиляции).

- В условиях хорошей обеспеченности ресурсами, когда имеются высокоспециализированные технологии интенсивной помощи, отдельным пациентам с рефракторной гипоксемией хороший результат обеспечивает вводный отрицательный баланс, нахождение в положении лежа на животе, а также такие передовые методы вспомогательного дыхания, как использование окиси азота, высокочастотная осцилляция (ВЧО) и/или экстракорпоральная мембранная оксигенация. Такие методы экстренной терапии следует рассматривать лишь при наличии соответствующего опыта у лечащего врача или в медицинском учреждении.

#### **Дополнительная фармакологическая терапия**

Использование системных кортикостероидов в больших дозах, а также других дополнительных и лечебных мероприятий в отношении вирусного пневмонита не рекомендуется без проведения клинических исследований.

Прием кортикостероидов в малых дозах можно предусматривать в случае пациентов в состоянии септического шока, которые нуждаются в сосудосуживающих препаратах. Длительное применение системных кортикостероидов в больших дозах может приводить к серьезным побочным эффектам у пациентов, инфицированных вирусом гриппа, включая оппортунистическую инфекцию и возможную репликацию вируса в течение длительного периода. Таким образом, использования кортикостероидов следует избегать, если отсутствуют показания к их применению по иным причинам.

#### **Вторичная бактериальная пневмония**

- Первоначальная эмпирическая антибактериальная терапия при подозрении на пневмонию/пневмонит, связанные с пандемическим вирусом (H1N1) - 2009, должна включать лечение как осельтамивиром, так и антибиотикотерапию внебольничной пневмонии.
- При отсутствии клинических и/или микробиологических признаков бактериальной инфекции можно рассмотреть возможность прекращения приема антибиотиков у пациентов лабораторно подтвержденной пневмонией/пневмонитом, связанными с пандемическим вирусом ((H1N1), так как длительная или излишняя антибактериальная терапия создает риск развития антибактериальной резистентности.

#### **Деятельность в условиях ограниченности ресурсов**

В условиях ограниченности ресурсов стратегии оказания клинической помощи должны быть направлены преимущественно на снижение показателей преждевременной смертности от всех причин. Следует оказывать поддержку и широко внедрять локальные алгоритмы [например, ИВБДВ<sup>17</sup> и IMAI<sup>18</sup>] при сортировочной оценке пациентов и лечении наиболее распространенных заболеваний на уровне первичной медико-санитарной помощи. В случае подтвержденной передачи вируса пандемического гриппа (H1N1) - 2009 на уровне местного сообщества алгоритмы сортировочной оценки пациентов в отношении пневмонии следует изменять (см., например, приложение) для обеспечения доступа к лечению на ранней стадии на

<sup>17</sup>Интегрированное ведение болезней детского возраста (ИВБДВ).

[http://www.who.int/child\\_adolescent\\_health/topics/prevention\\_care/child/imci/en/index.html](http://www.who.int/child_adolescent_health/topics/prevention_care/child/imci/en/index.html)

<sup>18</sup> Неотложная помощь: Интегрированное ведение болезней подростков и взрослых (IMAI).

[http://www.who.int/hiv/pub/imai/primary\\_acute/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/imai/primary_acute/en/index.html)

основании факторов риска прогрессирования пандемического гриппа (H1N1) - 2009 (см. раздел в отношении факторов риска), а также тяжести заболевания и возможностей направления для оказания специализированной помощи на местах.

Необходимо активно способствовать раннему доступу к первичной медико-санитарной помощи и ее использованию для неотложной сортировочной оценки и лечения, обеспечению охвата групп повышенного риска и малоимущих слоев населения, а также наличию возможности оказания стационарной помощи тяжело больным пациентам. Важнейшим элементом стратегии оказания клинической помощи является информирование о риске на уровне местного сообщества, а также о том, когда и куда обращаться за получением помощи.

До появления более эффективных тестов в местах оказания помощи, решения в отношении лечения на уровне первичной медико-санитарной помощи в каждом отдельном случае должны, как правило, основываться на клинических симптомах и признаках, а также уровне фоновой активности гриппа, если она известна.

Децентрализация распределения противовирусных препаратов при оказания первичной помощи, даже если они имеются в ограниченных количествах, имеет важное значение для обеспечения охвата групп повышенного риска и малоимущих слоев населения. При установлении приоритетности использования противовирусных препаратов следует уделять повышенное внимание их приему на ранних стадиях, при прогрессирующей тяжести заболевания и в группах повышенного риска. При этом решения должны основываться с учетом системы этических принципов в каждой из стран.

Основными принципами клинического ведения пациентов являются: предоставление базовой симптоматической помощи, использование противовирусных препаратов, если они имеются, в группах повышенного риска на ранних этапах, применение противобактериальных средств для лечения сопутствующих инфекций и упреждающий контроль для наблюдения за прогрессированием заболевания. Оказание стационарной помощи требует применения вспомогательной кислородной терапии для коррекции гипоксемии, контролируя уровень насыщения на этапе сортировочной оценки и в период госпитализации, если это возможно, осторожно используя замещение жидкости, противобактериальные средства и другие виды поддерживающего лечения. Важное значение имеет предоставление соответствующих противобактериальных средств для лечения других инфекций, которые также проявляются тяжелым респираторным расстройством дыхания, включая бактериальную пневмонию и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jiroveci*, малярию и туберкулез. У целого ряда тяжело больных пациентов пандемическим гриппом (H1N1) – 2009 развивается расстройство дыхания, требующее применения механической вентиляции и интенсивной вспомогательной терапии. В условиях, когда возможности механической вентиляции отсутствуют, необходимо внедрять методы более эффективной стационарной помощи пациентам с расстройством дыхания и септическим шоком<sup>19</sup>.

Стандартные меры предосторожности и меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем следует усиливать на всех уровнях медико-санитарной помощи, уделяя особое внимание соблюдению респираторного этикета и гигиены рук, обеспечению дистанции, разделения на группы, адекватной вентиляции

---

<sup>19</sup> Разрабатываются обновленные рекомендации и учебные материалы по ИВБДВ и ИМСИ.

помещения и использования хирургических масок теми лицами, которые находятся в тесном контакте с пациентами, страдающими респираторными заболеваниями.

**Таблица 1: Сводные данные по клиническому ведению пациентов, инфицированных вирусом пандемического гриппа (H1N1) - 2009**

Методы	Стратегии
Диагностика	Наиболее своевременное и точное подтверждение наличия данной инфекции обеспечивает ОТ-ПЦР. Диагностические экспресс-тесты на грипп (RIDT) не всегда эффективны; отрицательный результат не может исключить инфицирования вирусом гриппа. Таким образом, основанием для начала лечения должны служить методы клинической диагностики с учетом показателей активности гриппа на местах.
Антибиотики	При пневмонии, до получения результатов бактериологического исследования (например, в течение 2–3 дней) следует проводить эмпирическое лечение по схемам для внебольничной пневмонии (ВВП), в соответствии с опубликованными руководствами; после определения возбудителя – лечение по индивидуальной схеме.
Антивирусная терапия	При наличии показания к лечению рекомендуется начинать прием осельтамивира или занамивира на ранней стадии. В тяжелых случаях следует рассматривать возможность длительной терапии осельтамивиром (не менее 10 дней) в больших дозах (до 150 мг два раза в день у взрослых). Отмечаются спорадические случаи резистентности к осельтамивиру; такие подозрения могут возникать при отсутствии реакции на лечение.
Кортикостероиды	Применение системных кортикостероидов в умеренных или высоких дозах в качестве дополнительной терапии при H1N1 НЕ рекомендуется. Их польза не доказана, и имеется потенциальный риск неблагоприятного воздействия.
Инфекционный контроль	Предупреждение воздушно-капельной передачи инфекции (Standard plus Droplet Precautions). При проведении процедур, связанных с формированием аэрозолей, необходимо использовать респираторы с защитой от твердых частиц (N95, FFP2 или эквивалентные им), средства защиты глаз, халаты и перчатки. Такие процедуры следует проводить в хорошо вентилируемом помещении, оборудованном средствами естественной или принудительной вентиляции, в соответствии с руководством ВОЗ <sup>20</sup> .
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), жаропонижающие средства	Парацетамол (ацетаминофен) перорально или в виде суппозиторий. Следует избегать назначения салицилатов (аспирин и аспиринсодержащие препараты) детям и молодым пациентам (в возрасте до 18 лет) ввиду риска развития синдрома Рейе.
Кислородная терапия	Необходимо следить за уровнем кислородного насыщения крови, поддерживая SaO <sub>2</sub> выше 90% (у беременных женщин – 92-95%); применять носовые канюли или лицевую маску. В тяжелых случаях может потребоваться высокая концентрация кислорода.
Беременность	Прием осельтамивира следует начинать на раннем этапе. НЕ ИСПОЛЬЗУЙТЕ для лечения рибавирин. Данные в отношении

<sup>20</sup> [http://www.who.int/csr/resources/publications/infection\\_control/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/infection_control/en/index.html)



---

безопасности повышенных доз противовирусных средств отсутствуют. Убедитесь в безопасности антибактериальных средств для лечения вторичных инфекций для данной группы пациентов. Следует избегать приема НПВС. Поддерживайте SaO<sub>2</sub> на уровне 92-95%. Кормящие матери могут продолжать практику грудного вскармливания в период заболевания или приема противовирусных препаратов.

---

Дети грудного  
возраста

Симптомы могут быть неспецифичными, поэтому врачи-клиницисты должны действовать с большой осторожностью. Детям не следует давать аспирин. Антивирусную терапию следует начинать на раннем этапе.

---

**Таблица 2: Стандартные схемы лечения антивирусными препаратами**

**Осельтамивир**

Осельтамивир показан для лечения пациентов в возрасте от одного года и старше. Для подростков (13–17 лет) и взрослых рекомендуемая пероральная доза осельтамивира (на основании результатов изучения типичных неосложненных случаев заболевания гриппом) составляет 75 мг два раза в сутки в течение 5 дней. Рекомендуемая доза для лечения детей в возрасте от 6 до 12 месяцев составляет 3 мг на кг массы тела два раза в сутки в течение 5 дней.

Для грудных детей в возрасте до 1 года рекомендуются следующие дозировки:

от 3 до 12 месяцев	3 мг/кг два раза в сутки
от 1 до 3 месяцев	2,5 мг/кг два раза в сутки
до 1 месяца*	2 мг/кг два раза в сутки

\* Данные в отношении приема осельтамивира детьми в возрасте до 1 месяца отсутствуют.

Для взрослых, подростков и детей, которые не могут принимать препарат перорально в виде капсул, в инструкциях, предоставляемых изготовителями, описаны методы экстенпорального приготовления пероральной суспензии.

Для детей в возрасте от 1 года до 12 лет рекомендуются следующие дозировки:

15 кг или менее	по 30 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней
15–23 кг	по 45 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней
24–40 кг	по 60 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней
более 40 кг	по 75 мг перорально 2 раза в сутки в течение 5 дней

**Занамивир**

Занамивир показан для лечения гриппа у детей старше 5 лет и взрослых. Рекомендуемая дозировка для взрослых и детей старше 5 лет (на основании результатов изучения типичных неосложненных случаев заболевания гриппом) – по 2 ингаляции (2 x 5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Приложение: Примеры алгоритмов сортировки пациентов в клинике при ГПЗ и пневмонии в условиях ограниченности ресурсов



