

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26 ноября 2009 г. N 01/17863-9-32  
"О направлении документа ВОЗ "Клинические методы ведения больных, инфицированных пандемическим вирусом гриппа (H1N1)2009: переработанное руководство"

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека направляет для информации переработанный документ Всемирной Организации Здравоохранения "Клинические методы ведения больных, инфицированных пандемическим вирусом гриппа (H1N1)2009: переработанное руководство".

Приложение: на 18 л. в 1экз.

Руководитель

Г.Г. Онищенко

**Клинические методы ведения больных, инфицированных пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009: переработанное руководство**

Неофициальный перевод руководства ВОЗ, опубликованного на сайте ВОЗ в ноябре 2009 г.  
[http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management/en/index.html](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html)

Ноябрь 2009 г.

**Введение**

Новый грипп вирус (H1N1) свиного происхождения появился среди людей в Мексике в течение весны 2009 года и распространился с путешественниками по всему миру, что привело к первой с 1968 года пандемии гриппа. По состоянию на октябрь 2009, 195 стран сообщили о подтвержденных случаях заболевания людей пандемическим гриппом (H1N1) 2009. В то время как большинство случаев, вызванных инфицированием пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009, имели форму самоограничивающегося, от легкого до умеренного заболевания без осложнений, также регистрируются тяжелые осложнения, включая летальные исходы.

Пандемический вирус гриппа (H1N1) 2009 отличается по своей патогенности от сезонного гриппа по двум ключевым аспектам. Во-первых, поскольку у большинства человечества имеется низкий предшествующий иммунитет к вирусу, либо он вообще отсутствует, инфекция поражает более широкий возрастной диапазон, в особенности детей и молодежь. Во-вторых, вирус способен инфицировать нижние дыхательные пути и вызвать быстро прогрессирующую пневмонию, особенно среди детей и молодежи и лиц средних лет.

В октябре 2009 года в Вашингтоне, округ Колумбия, США, ВОЗ созвала международное консультационное совещание, на котором были представлены все регионы ВОЗ для того, чтобы пересмотреть руководство по клиническим методам ведения больных, инфицированных пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009. Эксперты в области общественного здравоохранения, лабораторной науки, патологии и клинического ухода собрались вместе с тем, чтобы рассмотреть опубликованные к

настоящему времени фактические данные и обменяться неопубликованными данными. Настоящий документ содержит знания и сведения, предоставленные в ВОЗ, и является обновленной версией предыдущего руководства ВОЗ. Дополнительные руководства ВОЗ - по фармакологическим методам лечения, а также рекомендации по борьбе с инфекцией для учреждений здравоохранения - имеются в виде отдельных документов. Мы планируем подготовить обзоры полных фактических данных в рамках подготовки к следующему международному консультационному совещанию в 2010 году. Данное клиническое руководство будет тогда переработано соответствующим образом на основании новой информации. Цель настоящего документа состоит в том, чтобы предоставить информацию клиницистам, ведущим больных с подозреваемой или подтвержденной инфекцией, вызванной пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009.

### История вопроса

Полученные до настоящего времени эпидемиологические данные в отношении инфекции, вызываемой пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009, указывают на то, что у детей и молодежи имеют место самые высокие коэффициенты инфицирования. Описан широкий клинический спектр болезни в пределах от нелихорадочного, легкого заболевания верхних дыхательных путей, лихорадочного гриппоподобного заболевания (ГПЗ) до тяжелых или даже летальных осложнений, включая быстро прогрессирующую пневмонию. Наиболее часто упоминаемые симптомы включают кашель, повышение температуры, боль в горле, боли в мышцах, недомогание и головную боль. У некоторых больных имели место желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота и/или диарея).

Приблизительно 10-30% госпитализированным пациентам в некоторых странах потребовалось лечение в отделениях интенсивной терапии. К критическим больным пациентам относили лиц, у которых имели место быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, дыхательная недостаточность и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) со стойкой гипоксемией. Другие серьезные осложнения включали в себя вторичную инвазивную бактериальную инфекцию, септический шок, почечную недостаточность, множественную органную дисфункцию, миокардит, энцефалит и ухудшение имеющихся хронических состояний болезни, таких как астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или застойная сердечная недостаточность.

Факторы риска развития тяжелого заболевания в результате инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009, информация о которых поступила к настоящему моменту, считаются аналогичными факторам риска, установленным в отношении осложнений от сезонного гриппа. К группам риска относятся следующие лица:

- Младенцы и дети младшего возраста, в особенности, дети младше 2 лет
- Беременные женщины
- Лица любого возраста с хронической болезнью легких (например: с астмой, ХОБЛ)
- Лица любого возраста с хроническим сердечным заболеванием (например, с застойной сердечной недостаточностью)
- Лица с нарушениями обмена веществ (например, с диабетом)
- Лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием - либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний,

таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными состояниями, такими как прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований.

- Дети, получающие лечение аспирином против хронического заболевания
- Лица в возрасте 65 лет и старше

Также имели место сообщения о повышенном риске развития серьезных осложнений в результате инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009, среди лиц с ожирением (особенно, лиц с патологическим ожирением), и среди малообеспеченного населения и коренного населения.

В среднем, у примерно 1/2 госпитализированных больных имело место, по крайней мере, одно или более хронических медицинских состояний\*(1). Однако, примерно 1/3 больных с очень тяжелой формой заболевания, госпитализированных в отделения интенсивной терапии (ПИТ), ранее имели статус нормального здоровья.

Инкубационный период, по-видимому, составляет приблизительно 2-3 дня, но может длиться до 7 дней.

Бланк ВОЗ по представлению резюмированной информации в отношении случая заболевания пандемическим гриппом (H1N1) 2009, используемый для сбора клинических данных, размещен 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) (Annex 3)

## **Дефиниция случая**

### **Неосложненный грипп**

- симптомы ГПЗ включают: высокую температуру, кашель, боль в горле, ринорею, головную боль, мышечную боль и недомогание, при этом отсутствуют одышка и затрудненное дыхание. У пациентов могут иметь место некоторые или все эти симптомы.

- желудочно-кишечное заболевание может также присутствовать, такое как диарея и/или рвота, особенно у детей, но без признаков обезвоживания.

### **Осложненный или тяжелый грипп**

- Наличие клинических (например, одышки/ затрудненного дыхания, учащенного дыхания, гипоксии) и/или радиологических признаков заболевания нижних дыхательных путей (например, пневмонии), поражения центральной нервной системы (ЦНС) (например, энцефалопатии, энцефалита), тяжелого обезвоживания или наличие вторичных осложнений, таких как почечная недостаточность, множественная органная недостаточность и септический шок. Другие осложнения могут включать в себя острый некроз скелетных мышц и миокардит.

- Усиление имеющегося хронического заболевания, включая астму, ХОБЛ, хроническую печеночную или почечную недостаточность, диабет или другие сердечно-сосудистые заболевания.

- Наличие любого другого заболевания или клинического проявления, требующего госпитализации с целью клинического лечения.

- Наличие любого из признаков прогрессирования заболевания, упомянутых ниже.

## Признаки и симптомы прогрессирующего заболевания

У пациентов, которые первоначально проявляют симптомы неосложненного гриппа, заболевание может прогрессировать в более тяжелую форму. Прогрессирование может быть быстрым (т.е. в течение 24 часов). Далее перечислены некоторые из показателей прогрессирующего заболевания, которые потребуют срочного пересмотра схемы ведения пациента:

- Признаки и симптомы, которые могут свидетельствовать об ухудшении снабжения организма кислородом или сердечно-легочной недостаточности:

- Одышка (при движении или в состоянии покоя), затрудненное дыхание\*(2), синюшность, кровянистая или окрашенная мокрота, боль в груди и пониженное кровяное давление;

- У детей: частое или затрудненное дыхание;

- Гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра.

Признаки и симптомы, которые могут свидетельствовать об осложнениях на ЦНС:

- Измененное психическое состояние, бессознательное состояние, сонливость или трудности с пробуждением и периодические или постоянные конвульсии (судороги), спутанность сознания, сильная слабость или паралич.

- Подтверждение наличия устойчивой репликации вируса или инвазивной вторичной бактериальной инфекции, основанное на результатах лабораторных исследований или клинических признаках (например, сохранение постоянной высокой температуры и других симптомов свыше 3 дней).

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

## Борьба с инфекцией

Имеющиеся в настоящее время фактические данные позволяют предположить, что пандемический вирус гриппа (H1N1) 2009 передается таким же образом, что и вирусы сезонного гриппа типа А и В. Во всех случаях необходимо соблюдать надлежащие меры борьбы с инфекцией (стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем). В случае выполнения процедур, связанных с высоким риском образования аэрозолей (например, бронхоскопии, или любой процедуры, предусматривающей аспирацию из дыхательных путей), необходимо использовать защитный респиратор (N95, FFP2 или аналогичный), защиту для глаз, халаты и перчатки и проводить данную процедуру в помещении, оснащенном средствами предупреждения воздушно-капельной передачи, которое может быть оборудовано средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ\*(3).

Длительность изолирующих мер предосторожности в отношении госпитализированных больных с симптомами гриппа должна составлять 7 дней после начала болезни или 24 часа после разрешения высокой температуры и симптомов респираторного заболевания, в зависимости от того, что из них наступит раньше, во время нахождения пациента в больничном учреждении. В отношении длительного заболевания с осложнениями (т.е. пневмонии) меры борьбы с инфекцией следует использовать во время течения острой фазы (т.е. до тех пор, пока клиническое состояние пациента не улучшится). Особое внимание следует уделять уходу за больными с ослабленной иммунной системой, которые могут выделять вирус в течение более длительного периода времени и которые также подвержены повышенному риску

возникновения у них вируса, устойчивого к действию противовирусных препаратов\*(4).

Возможно, потребуется модифицировать рекомендации по профилактике инфекции и борьбе с ней в особых условиях (например, в пунктах оказания неотложной медицинской помощи и отделениях интенсивной терапии) с учетом риска образования аэрозоля из респираторных выделений в результате ряда неожиданных событий и чрезвычайных процедур.

## Диагностика

Лабораторная диагностика пандемического вируса гриппа (H1N1) 2009, особенно в начале новой вспышки в том или ином сообществе или в связи с необычными случаями, имеет большое значение для ведения больных, в том числе и для процедур по борьбе с инфекцией, для рассмотрения вариантов противовирусного лечения и отказа от ненадлежащего использования антибиотиков. В настоящее время диагностические исследования могут проводиться специализированными лабораториями\*(5) во многих странах. Наиболее своевременное и чувствительное выявление инфекции обеспечивается с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР).

Клинические образцы, которые следует собрать для проведения лабораторной диагностики, - это образцы из дыхательных путей (респираторные образцы). Каким образом тип образца отражается на лабораторном диагнозе инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009, пока еще не изучено в достаточной степени. В связи с этим, рекомендуется осуществлять забор образцов из нижних дыхательных путей, включая сочетание назальных или носоглоточных образцов и мазка из зева. Последние фактические данные свидетельствуют в пользу наработки и выделения пандемического вируса гриппа (H1N1) 2009 из образцов, взятых из нижних дыхательных путей (трахеальные и бронхиальные аспираты) больных с симптомами инфекции нижних дыхательных путей. У этих больных такие образцы дают более высокий выход материала для диагностики, чем образцы из верхних дыхательных путей.

Когда известно, что вирусы гриппа циркулируют в том или ином сообществе, пациенты с признаками неосложненного гриппа могут диагностироваться на основе клинических и эпидемиологических данных. Все пациенты должны быть проинструктированы о том, что им следует обратиться для обследования повторно в случае, если у них разовьются любые признаки или симптомы прогрессирующего заболевания или если их состояние не улучшится в течение 72 часов после возникновения симптомов.

Диагностическое тестирование, когда оно доступно, должно быть приоритетным образом направлено на пациентов, подтверждение вирусной инфекции гриппа у которых может отразиться на их клиническом ведении, включая пациентов, которые считаются подверженными риску и/или лиц с осложненным, тяжелым или прогрессирующим респираторным заболеванием. Кроме того, результаты диагностического тестирования могут также представлять определенную ценность при выборе методов борьбы с инфекцией и ведения лиц, близко контактировавших с больным.

Ни в коем случае диагностическое тестирование на грипп не должно задерживать начало выполнения процедур по борьбе с инфекцией или лечения противовирусными препаратами, если заболевание пандемическим гриппом (H1N1) 2009 подозревается на основании клинических и эпидемиологических данных. Кроме того, результаты всех

диагностических тестов на грипп зависят от нескольких факторов, включая тип образца, качество сбора образца, время сбора, хранения и условия транспортировки. Недостатки в обеспечении этой цепи могут привести к ложно-отрицательным результатам. Когда имеет место высокая степень клинического подозрения, клиницистам следует рассмотреть возможность проведения повторного/последовательного тестирования.

У пациентов может иметь место сопутствующая инфекция бактериальными патогенами или другими респираторными вирусами; поэтому нужно также рассмотреть необходимость проведения исследования и/или практического лечения в отношении других патогенов. Решение о лечении больного гриппом с использованием противовирусного средства не должно исключать из анализа другие инфекции и их лечение, особенно это касается эндемичных лихорадочных заболеваний с аналогичными проявлениями (например, лихорадка денге, малярия).

Несколько диагностических экспресс-тестов на грипп (включая так называемые диагностические тесты "у постели больного") имеются в продаже во многих частях мира. Однако исследования показывают, что диагностические экспресс-тесты пропускают много случаев инфицирования пандемическим вирусом гриппа (H1N1), и поэтому отрицательные результаты не могут исключить наличие заболевания и не должны использоваться в качестве основания для отказа от лечения или для отмены мер по борьбе с инфекцией.

Помимо использования применительно к отдельным случаям лечения экспресс-тесты на грипп могут использоваться в условиях потенциальной вспышки. Они могут обеспечить указание на присутствие гриппа в том или ином сообществе, что может послужить основанием для принятия решений органами здравоохранения в отсутствие своевременного подтверждающего тестирования более чувствительными методами.

В дополнение к индивидуальным потребностям при ведении конкретного случая клиницистам настоятельно рекомендуется сотрудничать с органами здравоохранения, осуществляющими надзор с целью мониторинга эволюции вируса. Им также следует рассмотреть возможность сбора образцов для выделения вирусов, особенно образцов от тяжело больных.

Дополнительная информация относительно использования диагностических экспресс-тестов на грипп размещена на веб-сайте ВОЗ\*(6).

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

В целом, тестирование на чувствительность к противовирусным препаратам может быть выполнено в ограниченном числе специализированных лабораторий. Когда заболевание сохраняется, несмотря на лечение противовирусными препаратами (долее 5-дневного курса лечения), это может служить серьезным основанием заподозрить наличие устойчивости к противовирусным препаратам. В этом случае следует изучить возможность проведения тестирования.

### **Общие аспекты лечения**

До настоящего времени, у большинства людей с инфекцией пандемического вируса гриппа (H1N1) 2009 заболевание имело самоограничивающийся характер и протекало без осложнений. При необходимости, может обеспечиваться поддерживающее лечение, например, использование жаропонижающих препаратов

(например, парацетамола или ацетаминофена) для снятия симптомов высокой температуры или боли, и проведение регидратации за счет приема жидкостей.

В случае детей и молодежи (в возрасте моложе 18 лет) использование салицилатов (таких, как аспирин или продукты, содержащие аспирин) не допускается в связи с риском развития синдрома Рейе.

Факторы риска для ранее здоровых людей, которые позволили бы предсказать повышение риска развития прогрессирующего заболевания или серьезных осложнений, не полностью ясны. Пациентам с подозреваемой инфекцией, вызванной пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009, включая пациентов, у которых заболевание протекает без осложнений, следует предоставлять информацию и рекомендации в отношении признаков ухудшения заболевания и инструктировать их о том, каким образом обращаться за срочной медицинской помощью (см. [раздел "Признаки и симптомы прогрессирующего заболевания"](#)). Клиницисты также должны принимать во внимание любые имеющиеся сопутствующие патологии и другие состояния, связанные с риском (см. выше).

Беременные женщины, особенно те, у кого имеются сопутствующие патологии, подвержены повышенному риску возникновения осложнений в результате вирусной инфекции гриппа. Грипп во время беременности связан с повышенным риском неблагоприятных исходов беременности, таких как самопроизвольный аборт, преждевременные роды и угнетенное состояние плода. Следовательно, беременным женщинам с подозреваемой или подтвержденной инфекцией, вызванной пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009, требуется более тщательное наблюдение и раннее начало лечения противовирусными препаратами (см. ниже [раздел по противовирусным препаратам](#)). Парацетамол (ацетаминофен) рекомендуется для снижения высокой температуры и болей у беременных женщин, так как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая аспирин<sup>(7)</sup>, связаны с рисками для плода и материнским кровотечением, и поэтому они противопоказаны при беременности.

Среди младенцев и детей младшего возраста (особенно детей младше < 2 лет) имеет место самый высокий процент госпитализации, особенно среди детей с имеющимися хроническими заболеваниями. У новорожденных и детей младшего возраста часто имеют место менее типичные симптомы ГПЗ, такие как одышка, субфебрильная температура, учащенное дыхание, синюшность, избыточный сон, вялость, плохой аппетит и обезвоживание. Такие симптомы являются неспецифическими, и диагноз не может быть поставлен на основании одних только этих признаков. Клиницистам следует сохранять высокую степень настороженности во время циркуляции пандемического вируса гриппа (H1N1) 2009 и знать о возникновении ГПЗ среди лиц, контактирующих с ребенком с тем, чтобы помочь постановке клинического диагноза и избежать задержки с началом лечения противовирусными препаратами. Родителям следует рекомендовать наблюдать за признаками и сообщать о своих наблюдениях в случае появления любого из этих тревожных симптомов.

### **Антивирусная терапия**

Вирус пандемического гриппа (H1N1) 2009 в настоящее время чувствителен к воздействию ингибиторов нейраминидазы (НАИ) - осельтамивиру и занамивиру, однако устойчив к ингибиторам М2-белка - амантадину и римантадину<sup>(8)</sup>.

Ниже приведено резюме рекомендаций по лечению<sup>(9)</sup>:

- Пациенты, у которых имеет место тяжелое или прогрессирующее клиническое

заболевание, должны получать лечение осельтамивиром. Лечение следует начинать, как можно раньше.

- Эта рекомендация относится ко всем группам пациентов, включая беременных женщин и детей младше 2 лет, включая новорожденных.

- У пациентов с тяжелым или прогрессирующим заболеванием, не отвечающих на нормальные режимы лечения, может быть целесообразным использование более высоких доз осельтамивира и более длительного лечения. В некоторых ситуациях для взрослых используется доза 150 мг два раза в день.

- В случаях, когда (1) осельтамивира нет в наличии или его невозможно использовать или (2) если вирус устойчив к осельтамивиру, пациенты, у которых имеет место тяжелое или прогрессирующее клиническое заболевание, должны получать лечение занамивиром.

- Пациенты, подверженные повышенному риску развития тяжелого заболевания или заболевания, протекающего с осложнениями, но у которых имеет место заболевание в связи с инфекцией вирусом гриппа, протекающее без осложнений, должны получать лечение осельтамивиром или занамивиром. Лечение следует начинать, как можно раньше, после начала болезни.

- Пациентам, которые не считаются подверженными повышенному риску развития тяжелого заболевания или заболевания, протекающего с осложнениями и у которых имеет место заболевание в связи с подтвержденной или с большой вероятностью подозреваемой инфекцией вирусом гриппа, протекающее без осложнений, не следует получать лечение противовирусными препаратами.

В случае использования противовирусной терапии ее следует, в идеальном случае, начинать на раннем этапе после появления симптомов, однако ее можно использовать на любой стадии активной болезни, когда предполагается или документально подтверждена возможность текущей репликации вируса. Недавний опыт настоятельно указывает на то, что начало лечения на ранней стадии приносит лучшие результаты. Поэтому лечение противовирусными препаратами должно быть начато немедленно, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза.

Методы индивидуального приготовления оральной суспензии из капсул с осельтамивиром описаны в качестве альтернативы промышленным образом приготовленному порошку для перорального применения. Ознакомьтесь с инструкциями изготовителей в отношении этих методов<sup>\*(10)</sup>.

Для пациентов, у которых сохраняется тяжелое заболевание, несмотря на лечение осельтамивиром, есть несколько разрешенных альтернативных противовирусных лекарственных препаратов. В этих ситуациях клиницисты рассматривают внутривенное введение альтернативных противовирусных препаратов, таких как занамивир, перамивир, рибавирин или другие экспериментальные средства лечения. Использование таких способов лечения следует осуществлять только в контексте проспективного сбора клинических и вирусологических данных и с соблюдением следующих мер предосторожности:

- рибавирин нельзя принимать в качестве монотерапии;
- рибавирин нельзя принимать беременным женщинам;
- занамивир в форме порошка для ингаляций не следует применять распылением с помощью аэрозольного ингалятора из-за присутствия лактозы, которая может поставить под угрозу дыхательную функцию.

Полная информация в отношении показаний к лечению, дозировки и показателей безопасности осельтамивира и занамивира размещена в краткой информации о свойствах продукта<sup>\*(11)</sup>. Информация о стандартном режиме приведена [таблице 2](#).

Матери, которые осуществляют грудное кормление, могут продолжить кормление

грудью во время болезни и получения лечения осельтамивиром или занамивиром.

В настоящее время описано небольшое количество спорадических случаев возникновения устойчивости к осельтамивиру\*(4). Считается, что более высокому риску развития устойчивости подвергаются пациенты с затяжной формой заболевания (особенно лица с тяжелыми формами нарушения или подавления иммунной системы), которые проходили лечение противовирусными препаратами в течение длительного времени, но все еще имеют признаки устойчивой вирусной репликации. В таких клинических ситуациях медицинские работники должны с высокой степенью вероятности начать подозревать развившуюся устойчивость к осельтамивиру. Лабораторное исследование должно быть предпринято, чтобы определить, присутствует ли устойчивый к действию противовирусных препаратов вирус. Также сообщалось о нескольких случаях развития устойчивости после лечения осельтамивиром типичного неосложненного гриппа.

Так как все устойчивые к осельтамивиру пандемические вирусы гриппа (H1N1) 2009, охарактеризованные до настоящего времени, остаются чувствительными к занамивиру, он остается терапевтической альтернативой для всех пациентов с тяжелой формой заболевания, вызванного устойчивым к осельтамивиру пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009.

### **Кислородная терапия**

В ходе приема или сортировки и на регулярной основе во время последующего лечения госпитализированных пациентов необходимо, по возможности, контролировать с помощью пульсоксиметра степень насыщения кислородом. В целях устранения гипоксемии следует производить дополнительное насыщение кислородом. Для кислородной терапии при пневмонии ВОЗ рекомендует поддерживать уровень насыщения кислородом выше 90%\*(12); однако в некоторых клинических ситуациях этот порог может быть повышен до 92%-95%, например: во время беременности. В случае групп населения, проживающих в высотной местности, необходимо применять иные пороги для диагностики гипоксемии, однако в случае пневмонии или ОРДС они будут также в большей степени восприимчивы к тяжелой гипоксемии.

Пациентам с тяжелой гипоксемией будет необходим значительный приток кислорода (например, 10 литров в минуту), подаваемого через маску. Некоторые пациенты, которые испытывают затруднения 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 кислородных концентраторов или баллонов большой вместимости. ВОЗ включила кислород в свой Перечень основных лекарственных средств в 1979 году, однако в некоторых странах наличие кислорода пока еще повсеместно не обеспечено. Если медицинского кислорода нет, то можно использовать кислород для промышленных целей\*(13). Кислородное лечение новорожденных младенцев следует осуществлять в соответствии с опубликованными руководящими принципами\*(14).

### **Противомикробная терапия**

В случае 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\*(15). Однако сезонный грипп и предыдущие пандемии гриппа ассоциируются с повышенным риском развития вторичных инфекций, вызванных *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 инфекцией, вызванной новым вирусом гриппа типа А (H1N1), необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.

Бактериальная сопутствующая инфекция такими патогенами, как *pneumococcus* и *Staphylococcus aureus*, может произойти на ранней стадии развития тяжелой формы заболевания, вызванного пандемическим гриппом типа А (H1N1) 2009. Связанные медицинским уходом респираторные инфекции (в независимости от того, связаны они с искусственной вентиляцией легких или нет) могут возникнуть во время инвазивной вентиляции легких, и для предотвращения такой ситуации следует принять необходимые меры\*(16). Поэтому лечение антибиотиками будет важным элементом ведения случая заболевания и должно охватывать внутрибольничные патогены, основываясь на данных микробиологических исследований и местных эпидемиологических данных.

В отношении беременных женщин или матерей, кормящих грудью, необходимо удостовериться, что противомикробные препараты для лечения любой вторичной инфекции безопасны для использования во время беременности и периода грудного кормления, например, следует избегать использования тетрациклинов, хлорамфеникола и хинолонов.

Химиопрофилактика с помощью антибиотиков не допускается.

## **Уход за тяжело больными пациентами**

### **Первоначальное обследование**

1) Одышка и повышенная интенсивность дыхания (тахипноэ) - это главные клинические симптомы, говорящие о возможном тяжелом заболевании. Это должно стать основанием для проведения более тщательного обследования, включая пульсовую оксиметрию и рентгенограмму грудной клетки.

2) Первоначальные лабораторные тесты могут не выявить вирусной инфекции при заболевании нижних дыхательных путей. Образцы, взятые из нижних дыхательных путей (например, трахеальный аспират), показали лучший выход материала для диагностики, чем образцы из верхних дыхательных путей (например, мазки из зева или носоглотки). Для интубируемых пациентов первоначальные тесты на выявление инфекции, вызванной пандемическим вирусом гриппа (H1N1) 2009, должны состоять из парных носоглоточных и трахеальных аспирационных образцов для проведения ОТ-ПЦР. Если первоначальные тесты отрицательны, их необходимо повторить в течение следующих 48-72 часов в отношении пациентов с высокой вероятностью инфицирования, исходя из клинических или эпидемиологических показателей.

### **Противовирусная терапия**

Терапия с применением осельтамивира должна быть начата незамедлительно

после поступления пациента, если этого еще не сделано. Имеющиеся на сегодняшний день практические данные говорят о том, что для лечения, вероятно, потребуется более 5 дней, а также о том, что продолжать его необходимо, как минимум, в течение 10 дней, т.е. до тех пор, пока не будут получены клинические или вирусологические данные, указывающие на то, что репликация вируса больше не происходит. Имеются данные исследований на безопасность, свидетельствующие в пользу применения более высоких доз осельтамивира; в отношении взрослого населения следует предусмотреть использование доз до 150 мг два раза в день.

Следует с осторожностью назначать увеличенные дозы в отношении пациентов с почечной недостаточностью, для которых может потребоваться корректировка дозировки.

В настоящее время имеется недостаточно данных в отношении безопасности применения доз выше 75 мг два раза в день во время беременности.

### **Поддерживающее лечение**

Состояние пациентов с прогрессирующим заболеванием пандемическим гриппом (H1N1) 2009 может очень быстро ухудшиться (в течение нескольких часов), и поэтому за ними требуется тщательное наблюдение и незамедлительное вмешательство. Лечение ОРДС, ассоциированного с инфекцией, вызванной новым вирусом гриппа типа А (H1N1), должно производиться с соблюдением опубликованных руководящих принципов, разработанных на основе фактических данных, для случаев ОРДС, связанных с сепсисом.

- Стандартные методы защитной искусственной вентиляции легких (искусственная вентиляция ограниченного давления/объема) рекомендуются на первоначальном этапе.

- В учреждениях с хорошо обеспеченной ресурсной базой, где имеются высоко специализированные технологии проведения интенсивной терапии, у некоторых пациентов со стойкой гипоксемией наступали улучшения от применения техники отрицательного баланса жидкости, использования положения лежа лицом вниз, а также использования средств расширенной дыхательной поддержки, таких как окись азота, высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧО) и/или экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Подобные виды спасительной терапии могут быть приняты во внимание только в том случае, если лечащий врач/учреждение имеет значительный опыт работы с данными методами.

### **Дополнительная фармакологическая терапия**

Большие дозы системных кортикостероидов и иные дополнительные лечебные средства в отношении вирусного пневмонита не рекомендуются к использованию вне контекста их клинических испытаний.

Прием кортикостероидов в малых дозах можно предусматривать в случае пациентов в состоянии септического шока, которые нуждаются в сосудосуживающих препаратах. Продолжительный прием больших доз системных кортикостероидов у пациентов, инфицированных вирусом гриппа, может привести к серьезным отрицательным последствиям, включая оппортунистическую инфекцию и возможную репликацию вируса в течение длительного периода. Следовательно, необходимо избегать применения кортикостероидов, если только они не показаны по другим

причинам.

### **Вторичная бактериальная пневмония**

- Первоначальное практическое противомикробное лечение подозреваемых пневмонии/пневмонита, связанных с пандемическим гриппом (H1N1) 2009, должно предусматривать и применение осельтамивира, и лечение внебольничной пневмонии с применением антибиотиков.

- При отсутствии клинических или микробиологических указаний на бактериальную инфекцию прекращение приема антибиотиков может быть предусмотрено для пациентов с лабораторно подтвержденной вирусной пневмонией/пневмонитом, вызванной(ым) пандемическим гриппом (H1N1), поскольку длительная или ненужная противомикробная терапия создает риск возникновения устойчивости к противомикробным препаратам.

### **Лечение в условиях ограниченных ресурсов**

В условиях ограниченных ресурсов клинические меры по клиническому лечению должны быть направлены, прежде всего, на снижение преждевременной смертности от всех причин. Применение локальных алгоритмов (например, "Комплексное ведение заболевания у детей" - IMCI\*(17), а также "Комплексное ведение заболевания у взрослых" - IMAI\*(18)) по отбору и лечению обычных заболеваний на уровне первичной медицинской помощи должно широко поддерживаться и применяться. При наличии подтвержденной передачи вируса пандемического гриппа (H1N1) 2009 в том или ином сообществе необходимо изменить алгоритм отбора больных пневмонией (см. пример в приложении) для обеспечения раннего доступа пациентов к лечению, исходя из факторов риска прогрессирования заболевания пандемическим гриппом (H1N1) 2009 (см. [раздел](#), посвященный факторам риска), а также исходя из тяжести заболевания и возможностей местных лечебных учреждений принимать пациентов.

Необходимо активно поддерживать доступ к первичной медицинской помощи, а также ее использование для отбора и лечения пациентов, направленность этой помощи на население, подверженное высокому риску заболевания, а также на малообеспеченное население. Оповещение на уровне сообщества о рисках и о том, когда и куда обращаться за медицинской помощью, является основополагающим аспектом стратегии клинического ухода.

До тех пор, пока не будут доступны усовершенствованные тесты "у постели больного", те или иные решения в отношении лечения на уровне учреждений по оказанию первичной медицинской помощи должны, в целом, основываться на клинических симптомах и признаках, а также исходя из уровня фоновой активности гриппа, если он известен.

Децентрализация противовирусных препаратов в учреждениях по оказанию первичной медицинской помощи, даже при их ограниченном количестве, важно для обеспечения охвата групп риска и малообеспеченных слоев населения. При определении приоритетов использования противовирусных препаратов необходимо делать акцент на их применение на раннем этапе, на их использование против прогрессирующего заболевания и применение среди групп риска; а также это определение приоритетов должно основываться на этических нормах, установленных внутри каждой страны.

Ключевые принципы клинического ведения включают в себя: общий симптоматический уход, использование противовирусных препаратов (если они имеются в наличии) на раннем этапе для групп населения, подверженных высокому риску; использование противомикробных препаратов для лечения сопутствующих инфекций и упреждающее наблюдение для предупреждения прогрессирования заболевания. При больничном уходе требуется проведение дополнительной кислородной терапии на раннем этапе для коррекции гипоксемии, при этом контроль кислородного насыщения, по возможности, следует осуществлять во время сортировки больных и во время госпитализации; проведение тщательной инфузионной терапии; применение противомикробных средств, а также другой поддерживающий уход. Важно применять соответствующие противомикробные препараты при других инфекциях, которые также сопровождаются тяжелой дыхательной недостаточностью, включая бактериальную пневмонию и пневмонию, обусловленную *Pneumocystis jiroveci*, малярию и туберкулез. У ряда пациентов с тяжелой формой заболевания пандемическим гриппом (H1N1) 2009 будет развиваться дыхательная недостаточность, требующая проведения искусственной вентиляции легких и лечения при помощи средств интенсивной терапии. В учреждениях, где нет возможности проводить больным искусственную вентиляцию легких, необходимо осуществлять улучшенный больничный уход за пациентами с дыхательной недостаточностью и септическим шоком.\*<sup>(19)</sup>

Необходимо усилить применение стандартных мер плюс мер предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем на всех уровнях медицинского ухода, относясь с особым вниманием к соблюдению правил этикета при кашле и гигиены рук, дистанцирования, формированию когорт, надлежащему проветриванию помещений, а также к использованию хирургических масок для лиц, пребывающих в тесном контакте с пациентами, болеющими респираторным заболеванием.

**Таблица 1: Краткое описание клинического ведения пациентов с инфекцией, вызываемой вирусом пандемического гриппа (H1N1) 2009**

Методы	Стратегии
Диагностика	ОТ-ПЦР предоставляет самый своевременный и чувствительный способ выявления инфекции. Результаты применения экспресс-тестов по диагностике гриппа (RIDT) являются непостоянными; отрицательный результат не исключает наличие инфекции гриппа. Следовательно, клинический диагноз в контексте местной активности гриппа должен приниматься во внимание для инициации лечения.
Антибиотики	В случае пневмонии - практическое лечение внебольничной пневмонии (ВБП) с соблюдением опубликованных руководящих принципов до получения результатов микробиологического анализа (например, 2-3 дня); впоследствии, в случае выявления патогена(ов), проводится терапевтическое лечение.
Противовирусная терапия	Если показано лечение, рекомендуется ранее его начало с применением осельтамивира и занамивира. Продленное лечение осельтамивиром (по меньшей мере, в течение 10 дней) и увеличенные дозы (до 150 мг для взрослых два раза в день) следует предусматривать при лечении случаев тяжелого заболевания. Известны спорадические случаи возникновения

	устойчивости к осельтамивиру; с настороженностью относитесь к случаям, не отвечающим на лечение.
Кортикостероиды	Назначать дозу системных кортикостероидов от умеренной до высокой НЕ рекомендуется в качестве дополнительного средства лечения при гриппе H1N1. Их польза не доказана, и их воздействие может быть потенциально вредным.
Борьба с инфекцией	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 и проводить данную процедуру в помещении, вентилируемым надлежащим образом, которое может быть оборудовано средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ. <sup>*</sup> (20)
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), Жаропонижающие средства	Парацетамол или ацетаминофен, назначаемые перорально или в виде свечей. Избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) детям и молодежи (моложе 18 лет) вследствие риска развития синдрома Рейе.
Кислородная терапия	Контролировать насыщение кислородом и поддерживать SaO <sub>2</sub> на уровне выше 90% (в случае беременных женщин - 95%) с помощью носовых трубок или маски. Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания.
Беременность	Начинать лечение осельтамивиром на раннем этапе. НЕ лечить с помощью рибавирина. Данные о безопасности использования увеличенных доз противовирусных препаратов отсутствуют. Удостоверьтесь в том, что противомикробное лечение при вторичной инфекции является безопасным для этой группы пациентов. Избегать применения НПВС. Поддерживать SaO <sub>2</sub> на уровне свыше 92-95%. Матери могут продолжать кормить грудью во время болезни, а также при приеме противовирусных препаратов.
Дети	Возможны неспецифические симптомы, поэтому клиницистам необходимо действовать с высокой долей настороженности. Детям нельзя давать аспирин. Необходимо начинать противовирусное лечение на раннем этапе.

**Table 2: Стандартные режимы противовирусного лечения**

### **Осельтамивир**

Осельтамивир показан для лечения больных в возрасте от одного года и старше. Для подростков (в возрасте от 13 до 17 лет), а также для взрослых рекомендуемая пероральная доза (исходя из данных исследований типичного неосложненного гриппа) составляет 75 мг осельтамивира дважды в день на протяжении 5 дней. Рекомендованная доза для лечения детей в возрасте от 6 до 12 месяцев составляет 3 мг на кг веса тела дважды в день на протяжении 5 дней.

Для детей в возрасте до 1 года рекомендованы следующие дозы:

> от 3 месяцев до 12 месяцев	3 мг/кг дважды в день
> от 1 месяца до месяцев до 3	2.5 мг/кг дважды в день
От 0 месяцев до 1 месяца*	2 мг/кг дважды в день

\* Данные относительно применения осельтамивира для детей в возрасте до 1 месяца отсутствуют.

Взрослым, подросткам или детям, которые не могут глотать капсулы, подготовка индивидуальных суспензий для перорального приема описана в инструкции производителя.

Для младенцев в возрасте старше одного года и детей в возрасте от 2 до 12 лет рекомендуемые дозы указаны ниже:

15 кг или менее	30 мг перорально два раза в день в течение 5 дней
15-23 кг	45 мг перорально два раза в день в течение 5 дней
24-40 кг	60 мг перорально два раза в день в течение 5 дней
> 40 кг	75 мг перорально два раза в день в течение 5 дней

### Занамивир

Занамивир показан для лечения гриппа у взрослых и детей (старше 5 лет). Рекомендуемая доза лечения у взрослых и детей, начиная с 5-летнего возраста (исходя из результатов исследований типичного неосложненного заболевания гриппом) составляет 2 ингаляции (2 x 5 мг) два раза в день в течение 5 дней.

\*(1) В сообщениях из ряда стран, описывающих случаи госпитализации, отмечается различный процент пациентов, имевших сопутствующие состояния; это, вероятно, отражает различия в дефиниции этих состояний.

\*(2) Более подробная информация о тревожных признаках у детей содержится в схематизированной брошюре "Комплексное ведение детского заболевания", размещенной 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)

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

\*(4) World Health Organization (WHO), 2009. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus.

Weekly Epidemiological Report, 2009, Vol. 84(44):453-468. Available at <http://www.who.int/wer/2009/wer8444/en/index.html>

\*(5) ВОЗ может оказывать помощь в проведении лабораторных исследований. См. документ:

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

\*(6) <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/laboratory/en/index.html>

\*(7) Аспирин в низких дозах (75-100 мг/ день) иногда используется при определенных медицинских состояниях у матери. Дозировка, обеспечивающая жаропонижающий эффект, считается высокой и противопоказана во время

беременности.

\*(8) <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5817.pdf>

\*(9) [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)

\*(10) <http://www.tamiflu.com/hcp/dosing/extprep.aspx>

\*(11) [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) (accessed 25 October 2009);

[http://www.lakemedelsverket.se/SPC\\_PIL/Pdf/enhumspc/Relenza%20inhala tion%20powder%20predispensed%20ENG.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/SPC_PIL/Pdf/enhumspc/Relenza%20inhala tion%20powder%20predispensed%20ENG.pdf) (accessed 25 October 2009).

\*(12) Для пациентов с ХОБЛ существует другой порог для гипоксемии. Излишний кислород может подавить активность дыхательного центра и вызвать риск возникновения неблагоприятного состояния.

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

\*(14) <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241546220.pdf>

\*(15) [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/924159084X\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/924159084X_eng.pdf) (для беременных женщин и новорожденных)

\*(16) Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2002. Профилактика внутрибольничных инфекций, 2-е Издание. Практическое руководство. Размещено по адресу:

[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)

\*(17) Integrated Management of Childhood Illness (IMCI).

[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)

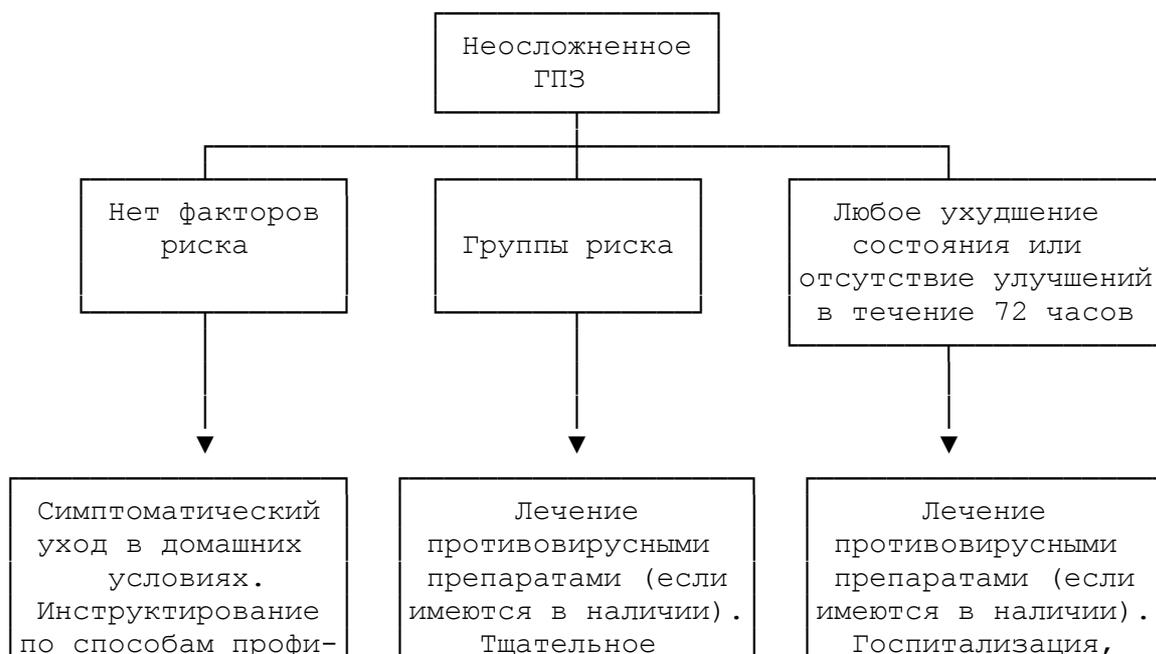
\*(18) Acute Care: Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI).

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

\*(19) Updated IMAI and IMCI guidelines and training materials are in development.

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

### Приложение: Примеры алгоритмов клинической сортировки пациентов с ГПЗ и пневмонией в учреждениях с ограниченными ресурсами



лактики инфекции и о том, когда необходимо снова прийти для получения лечения.

наблюдение, если возможно.  
Инструктирование пациента о том, когда необходимо снова прийти для получения лечения.

если возможно.

