

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО  
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГРИППА РАМН**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА**

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО**

**ПТИЧИЙ ГРИПП.  
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ ПРИНЦИПЫ  
ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ**

**Санкт-Петербург, 2006**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО  
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГРИППА РАМН**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА**

**УТВЕРЖДАЮ**

Заместитель Министра  
Здравоохранения и социального  
развития Российской Федерации

\_\_\_\_\_ Р.А. Хальфин

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2006 г.

**МЕТОДИЧЕСКОЕ ПИСЬМО**

**ПТИЧИЙ ГРИПП.  
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ,  
СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЕ ПРИНЦИПЫ  
ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ**

**Санкт-Петербург, 2006**

**Настоящее методическое письмо подготовлено коллективом ЦНИИ эпидемиологии (Москва) (Малеев В.В.) в сотрудничестве с научно-исследовательским институтом гриппа РАМН (Киселев О.И., Эсауленко Е.В., Деева Э.Г.) и Санкт-петербургской государственной медицинской академией им. И.И. Мечникова (Шабров А.В., Сологуб Т.В., Токин И.И.)**

**Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 2006 г. № «Птичий грипп. Клинические особенности, стандартизированные принципы диагностики, лечения и профилактики» Санкт-Петербург, 2006. – 42 с.**

## Содержание

<b>1 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ .....</b>	<b>5</b>
<b>2 НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ .....</b>	<b>5</b>
<b>3 ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА .....</b>	<b>5</b>
<b>4 МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА.....</b>	<b>6</b>
<b>5 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ.....</b>	<b>6</b>
5.1 ЭТИОЛОГИЯ.....	7
5.2 ПАТОГЕННОСТЬ ВГП ДЛЯ ЛЮДЕЙ. Н5N1. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВГП. ....	7
<b>6 ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТАКТИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....</b>	<b>9</b>
6.1 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛЮДЕЙ.....	9
6.2 ПРОГНОЗ.....	10
6.3 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.....	10
<b>7 ДИАГНОСТИКА.....</b>	<b>10</b>
<b>8 ПРОФИЛАКТИКА.....</b>	<b>11</b>
8.1 ХИМИОПРОФИЛАКТИКА.....	13
<b>9 ЛЕЧЕНИЕ.....</b>	<b>13</b>
9.1 ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИИ.....	13
9.2 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ.....	26
9.2.1 ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ.....	26
9.2.2 ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА.....	26
9.2.3 ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ.....	27
9.2.4 АНТИБИОТИКИ.....	27
9.2.5 КОРТИКОСТЕРОИДЫ.....	27
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>28</b>
<b><i>ПРИЛОЖЕНИЕ 1.....</i></b>	<b><i>31</i></b>
<b><i>ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....</i></b>	<b><i>36</i></b>
1.1. ПРОФИЛАКТИКА.....	37
1.2. ДИАГНОСТИКА.....	38
1.3. ЛЕЧЕНИЕ.....	39

## **1 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ**

В настоящих рекомендациях изложены основные принципы и методы диагностики, лечения и профилактики гриппа включая грипп птичьего происхождения

Методические рекомендации предназначены для врачей поликлинических отделений и инфекционных стационаров.

## **2 НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ**

«Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан», принятые Верховным Советом Российской Федерации и подписаны Президентом Российской Федерации 22.07.1993г. № 5487-1.

Федеральный закон от 30.03 1995 г. №38-ФЗ «О санитарноэпидемиологическом благополучии населения»

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ «Об утверждении перечня лекарственных средств» от 28.09.2005г. № 601 г. Москва. Зарегистрирован в Минюсте РФ 29.09.2005 г., регистрационный номер № 7052.

Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития «Об утверждении Перечня торговых наименований лекарственных средств» № 2578 от 15.11.2005 г.

## **3 ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА**

Метод рекомендован для профилактики и лечения гриппа, в том числе гриппа птиц. Метод может быть использован врачами амбулаторно-поликлинической службы, а также при оказании медицинской помощи больным в условиях стационара.

Противопоказанием к применению метода: индивидуальная непереносимость препаратов интерферонового ряда и химиопрепаратов.

#### **4 МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДА**

Обследование пациентов на наличие маркеров гриппа и гриппа птиц является обязательным. Обнаружение маркеров является основанием для назначения терапии в соответствии с приложением 2.

#### **5 ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

Проблема вирусных инфекций уже второй век не перестает быть одной из самых актуальных проблем как в нашей стране, так и в мире. Высокая заболеваемость, поражение трудоспособного населения, разнообразие клинических форм, развитие хронизации или малигнизации процесса постоянное появление новых вирусов, патогенных для человека, возможность возникновения эпидемий, нередко перерастающих в пандемии – все эти факторы определяют широкий интерес исследователей к вопросам профилактики, диагностики и терапии заболеваний вирусной этиологии. К социально значимым и широко распространенным на территории Российской Федерации вирусным инфекциям можно отнести грипп и другие ОРВИ. Одним из ключевых вопросов инфекционной патологии является их терапия, а вирусологии – разработка новых высокоэффективных медикаментозных средств.

Одной из наиболее острых проблем последнего времени является резкий подъем уровня заболеваемости гриппа А (H5N1) у птиц, растущее распространение его среди людей с угрозой перерастания в пандемию.

Гриппа А (H5N1) - высоко контагиозная вирусная инфекция, которая может поражать все виды пернатых. В силу естественной резистентности дикие птицы сами, как правило, не заболевают. Однако, в процессе миграции они преодолевают значительные расстояния, создавая тем самым опасность заражения домашних пернатых. Среди диких птиц естественным резервуаром для вирусов гриппа птиц (ВГП) являются преимущественно водоплавающие, которые чаще всего ответственны за интродукцию

инфекции в домашние хозяйства. Наиболее чувствительными из домашних видов являются индюки и куры.

Грипп А (H5N1) у людей – острая респираторная вирусная инфекция, характеризующаяся лихорадкой, поражением нижнего отдела дыхательных путей и тяжелым течением с преимущественно летальным исходом.

### **5.1 Этиология.**

Вирус гриппа птиц принадлежат к вирусам гриппа типа А семейства ORTHOMYXOVIRIDAE. Существует несколько подтипов возбудителя, которые определяются в зависимости от особенностей антигенной структуры гемагглютинина (H) и нейраминидазы(N). В настоящее время известно 15 подтипов H (H1-H15) и 9 подтипов нейраминидазы (N1-N9), которые могут реассортировать в различных комбинациях. Четыре из них (H3 N8, H1N1, H2N2, H3N2) явились возбудителями гриппозных пандемий среди людей в XX столетии, другие – вызывают заболевания среди млекопитающих и птиц. Среди наиболее патогенных для домашних птиц выделяются вирусы с антигенной формулой H7N7(вирус «куриной чумы») и H5N1, способные вызывать поголовную гибель кур. Высоко патогенные варианты вируса гриппа H7N7 вызвали в 2003 г. повсеместное поражение фермерских куриных хозяйств в Нидерландах, тогда как вирусы H5N1 явились причиной гибели миллионов кур в странах Юго-Восточной Азии, начиная с 1997 г.

### **5.2 Патогенность ВГП для людей. H5N1. Молекулярно-генетический анализ ВГП.**

Исследования первичной структуры генома высоко патогенных для людей штаммов вирусов гриппа H5N1 и H7N7 (1997-2004 гг. выделения), выполненные в различных лабораториях мира, включая Сотрудничающие с ВОЗ референс-центры по гриппу, Отдел вирусологии Эразмусского университета (Роттердам, Нидерланды) и др., показали, что они содержат, в сайте расщепления молекулы гемагглютинина на две субъединицы, множественные последовательности основных аминокислот (МАП), что явля-

ется главным признаком патогенности возбудителя для кур, Hatta et al. (2001). Наличие таких мутаций обеспечивает вирусу высокую инфекционную активность и патогенность. В отличие от апатогенных или слабо патогенных вирусов, у которых МАП последовательность не встречается, гемагглютинин высоко патогенных вирусов легко расщепляется не только трипсино-подобными протеазами, присутствующими в клетках респираторного тракта человека и кишечника птиц, но и убиквитарными фурино-подобными протеазами, которые экспрессируются в самых различных тканях, что придает патогенным вирусам способность поражать разные системы и органы (пантропизм).

Это положение было подтверждено на экспериментальных моделях в CDC (Атланта, США). В опытах на мышах, инфицированных вирусами H5N1, которые оказались высоко патогенными для них и в исходном состоянии (без дополнительной специальной адаптации), обладали нейтропностью, было показано, что некоторые штаммы (например А/НК/483/97) реплицируются в различных органах, включая мозг, печень, селезенку, клетки крови, вызывая 100% гибель мышей на 7-8 сутки после заражения, тогда как другие вирусы были апатогенны и размножались только в легких (А/НК/486/97).

В мозгу высоко патогенные штаммы вируса вызвали очаговое поражение. Вирус обнаруживался как в глиальных клетках, так и в нейронах (Lu et al., 1999).

Другой особенностью высоко патогенных штаммов ВГП является их способность сорбироваться не только на сиаловых рецепторах птиц ( $\alpha$  2,3), но и на человеческих рецепторах ( $\alpha$  2,6), что позволяет им расширить круг хозяев и инфицировать людей непосредственно в результате прямого контакта с пораженными птицами или их органами. По имеющимся сообщениям, высоко патогенные вирусы H5N1 2004 года выделения в сравнении с вирусами 1997-2003 года изоляции имеют дополнительные мутации в гене НА, что отразилось и на изменении их антигенных свойств. Большая часть



изолятов оказалась резистентной к ремантадину, так что единственным препаратом, который мог быть применен для защиты от ВГП групп повышенного риска инфицирования, контактирующих с птицей, и особенно людей, занятых уничтожением инфицированного поголовья, был ингибитор вирусной нейраминидазы – озельтамивир.

Вирулентность вирусов гриппа H5N1, выделенных от людей в 1997 г., связывают также с особенностями строения неструктурного белка (NS), в частности, с присутствием в молекуле NS1 глутаминовой кислоты в 92 положении, что сообщает вирусам, с замещением такого рода, устойчивость к антивирусному действию интерферонов и фактора некроза опухолей (TNF $\alpha$ ) (Seo et al., 2002).

## **6 ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ТАКТИКЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ**

### **6.1 КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛЮДЕЙ.**

Длительность инкубационного периода при гриппе А(H5N1) составляет обычно 2-3 дня с колебаниями от 1 до 7 дней. Заболевание начинается остро с озноба, миалгии, возможны боли в горле, ринорея. В странах Юго-Восточной Азии более чем у половины больных отмечалась водянистая диарея при отсутствии слизи и крови в фекалиях, в четверти случаев повторная рвота. Повышение температуры тела является одним из ранних и постоянных симптомов. Уже в первые часы болезни температура превышает 38С и часто достигает высоких и гиперпиретических значений. В разгар заболевания (на 2-3 день болезни) характерно поражение нижнего отдела дыхательных путей (нижний респираторный синдром) с возможным развитием первичной вирусной пневмонии: кашель, одышка и дисфония. Кашель обычно влажный, в мокроте нередко отмечается примесь крови. Аускультативно - жесткое дыхание, хрипы. На рентгенограмме грудной клетки в ранние сроки находят неспецифические изменения в легких – диффузные, мультифокальные или отдельные инфильтраты, которые способны к быстрому распространению и слиянию. В некоторых случаях могут быть обнаружены сегментарные или долевые уплотнения. Прогресси-

рование заболевания сопровождается развитием дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома.

В периферической крови больных определяется:

- 1 Лейкопения ( $< 1 \cdot 10^9$  /л)
- 2 Лимфопения; средний уровень  $0,7 \cdot 10^9$  /л (от  $0,25$  до  $1,1 \cdot 10^9$  /л при нижней границе нормы  $1,2 \cdot 10^9$  /л)
- 3 Тромбоцитопения; средний уровень  $75,5 \cdot 10^9$  /л (от  $45,0$  до  $174,0 \cdot 10^9$  /л при нижней границе нормы  $180,0 \cdot 10^9$  /л)

Проявлениями пантропизма вируса, развивающегося в процессе интоксикации, может быть поражение печени и почек, более чем у 30% больных развивается острая почечная недостаточность. При биохимическом исследовании крови, как правило, выявляется повышение активности трансаминаз, нередко наблюдается креатининемия.

Дети младшего возраста переносят заболевание в тяжелой форме. К основным синдромам у них возможно присоединение энцефалита. В этом случае симптоматика дополняется сильной головной болью, тошнотой и рвотой, нарушением сознания.

## **6.2 ПРОГНОЗ.**

Как правило, неблагоприятный. Летальный исход отмечается в 50% случаев и обычно наступает на второй недели болезни.

## **6.3 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.**

Лихорадка и поражение дыхательных путей встречаются при многих заболеваниях. Наибольшие затруднения возникают в дифференциальной диагностике гриппа А(Н5N1) и других острых респираторных вирусных инфекций. Дифференциальная диагностика гриппа А(Н5N1) с ОРВИ другой этиологии приведена в *приложении 1*.

## **7 ДИАГНОСТИКА.**

Клинически постановка диагноза гриппа А(Н5N1), особенно при обнаружении первых случаев, представляет значительные трудности. Пред-

варительный диагноз может быть поставлен на основании клинических проявлений с учетом данных эпидемиологического анамнеза:

1. Высокая лихорадка в сочетании с затрудненным дыханием и кашлем;
2. Диарея (при отсутствии примесей и крови в фекалиях);
3. Отсутствие , конъюнктивита, и сыпи;
4. Наличие сообщений о вспышках гриппа А(Н5N) в регионе проживания больного среди популяции животных (в первую очередь птиц) или случаях смерти домашней птицы;
5. Контакт с больным, у которого подтверждено инфицирование вирусом гриппа А(Н5N1) за 7 дней до появления первых клинических признаков;
6. Контакт с больным острым респираторным заболеванием неясной этиологии, в том числе закончившимся летально, за 7 дней до появления первых клинических признаков;
7. Указания больного о выезде в страну или на территорию, где имеются сообщения о вспышках гриппа А(Н5N1) в популяции животных, особенно домашней птицы;
8. Учет профессионального риска инфицирования больного.

Окончательный диагноз гриппа А(Н5N1) может быть поставлен после лабораторного подтверждения иммунологическими (иммунофлюоресцентный анализ на Н5 – антиген с использованием Н5-моноклональных антител или определение специфических Н5-антител в парных сыворотках больного), молекулярно-генетическими (PCR на А/Н5) методами или в случаях выделения вируса (положительная вирусная культура на А/Н5).

## **8 ПРОФИЛАКТИКА.**

ВОЗ рекомендует целевую иммунопрофилактику сезонной вакциной против гриппа в тех странах, где зарегистрированы вспышки ВПГ Н5N1 у домашней птицы с целью снижения вероятности микст-инфицирования вирусами птичьего и человеческого гриппа.

К группам риска, которым рекомендована иммунизация, относятся:

1. Все лица, предположительно контактировавшие с домашней птицей или птицефермами, подозреваемыми на заражение птичьим гриппом (H5N1).
2. Работники здравоохранения, вовлеченные в ежедневный уход за больными с предполагаемыми или подтвержденными случаями гриппа H5N1.

В настоящее время в НИИ гриппа РАМН имеется эталонный вакцинный штамм H5N1, на основе которого в соответствии с рекомендациями ВОЗ разработана вакцина против птичьего гриппа, проходящая в настоящее время клинические испытания. Внедрение этой вакцины в практику планируется весной 2006 года перед возможным появлением «птичьих» вирусов гриппа в циркуляции на территории России.

## **8.1 ХИМИОПРОФИЛАКТИКА.**

Химиопрофилактика птичьего гриппа осуществляется путем приема индукторов интерферона (циклоферона и амиксина), Ремантадина, Альгирема, Арбидола и Озельтамивира (Тамифлю) в качестве противовирусных препаратов. Химиопрофилактика наиболее эффективна в группах риска, среди контактных лиц и в очагах инфекции. Продолжительность приема эквивалентна периоду наступления стадии реконвалесценции. Занамивир для химиопрофилактики птичьего гриппа не используется.

Для профилактики гриппа и ОРВИ местно используют препарат гамма-интерферона человеческого рекомбинантного. Взрослым – по 2-3 капли в каждый носовой ход, детям от 3 до 14 лет – по 1-2 капли 2 раза в день в течение 5-7 дней.

Химиопрофилактика показана среди подозреваемых на грипп H5N1, уборщиков и рабочих ферм, привлекаемых к массовому забою.

## **9 ЛЕЧЕНИЕ.**

Лечение больных проводится стационарно. Больной должен быть помещен в полный бокс для изоляции от других пациентов. Персонал должен использовать индивидуальные средства защиты. Больным рекомендуется постельный режим, диета – полноценной, богатой витаминами, содержать достаточное количество жидкости (минеральная вода без газа, чай с лимоном, соки и морсы и т.д. Больные могут быть выписаны из стационара не ранее 7 дня после нормализации температуры тела.

### **9.1 ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИИ.**

Основное условие достижения эффекта: лечение необходимо начинать в первые 48 часов от начала заболевания (табл. 1)

К противовирусным препаратам широкого спектра действия из отечественных средств лечения гриппа в первую очередь относится **арбидол**.

Механизм действия арбидола включает в себя ингибирование слияния липидной оболочки вируса с мембранами эпителиальных клеток, иммуномодулирующую, антиоксидантную и интерферониндуцирующую ак-

тивность. Применяется у детей с 2 лет и взрослых. Побочные эффекты – редко – аллергические реакции. Безопасность арбидола для лечения беременных не установлена. Препарат назначается в течение 2 дней от начала заболевания, курс – 5 дней, в дозе 800 мг в день для взрослых, дозировка у детей определяется в зависимости от возраста.

Широко распространено мнение, что большинство птичьих изолятов вирусов гриппа устойчивы к ремантадину и амантадину. Это связано с распространенной мутацией в 31 положении вирусного белка М2. Вместе с тем, мутация в этом положении встречается не более, чем в 30% исследованных в НИИ гриппа изолятов, и носит она генетически нестабильный характер. Для патогенных вирусов она в большей степени отражает тенденцию к латенции и персистенции вируса, поэтому в процессе его репродукции быстро ревертирует к «дикому типу». В связи с этим НИИ гриппа рекомендует все препараты адамантановой группы для лечения птичьего гриппа, включая ремантадин и Альгирем.

**Ремантадин** подавляет репродукцию всех штаммов вирусов гриппа типа А, повышая рН клеточных эндосом и блокируя ионные каналы синтезирующихся вирусных белков, особенно М2, играющего ключевые функции в репродукции вируса. Кроме того, препарат мембранотропен, в силу чего обладает антитоксической активностью при ОРВИ любой этиологии. К сожалению, к ремантадину возможно развитие резистентности, что наблюдалось в 30% случаях при птичьем гриппе типа А/Н5N1. Противопоказанием для применения ремантадина является наличие острых и хронических заболеваний почек и печени.

**Таблица 1.**

**Дозировка противовирусных химиопрепаратов, используемых для лечения и профилактики птичьего гриппа**

Противовирусный препарат	Возрастные группы				
	1-6	7-9	10-12	13-64	> 65
<b>Ингарон Интерферон-гамма 100000 МЕ/фл.</b>					
Лечение	не назначается	2 капли 5 раз в день	в зависимости от степени тяжести	в зависимости от степени тяжести	в зависимости от степени тяжести
Профилактика	не назначается	2 капли 3 раза в день	2 капли 3 раза в день	2 капли 3 раза в день	2 капли 3 раза в день
<b>Альфарона Интерферон-альфа 2b 50000 МЕ/фл.</b>					
Лечение	По 2 капли 5 раз в день	По 2 капли 5 раз в день	По 2 капли 5 раз в день	По 2 капли 5 раз в день	По 2 капли 5 раз в день
Профилактика	По 2 капли 2 раза в день	По 2 капли 2 раза в день	По 2 капли 2 раза в день	По 2 капли 2 раза в день	По 2 капли 2 раза в день
<b>Ремантадин</b>					
Лечение	не назначается	50 мг 2 раза в день	50 мг 3 раза в день	100 мг 3 раза в день	100 мг 3 раза в день
<b>Арбидол *</b>					
Лечение	100 мг 4 раз в день	200 мг 4 раз в день	400 мг 4 раз в день	400 мг 4 раз в день	400 мг 4 раз в день
Профилактика	50 мг 1 раз в день	100 мг 1 раз в день	200 мг 1 раз в день	200 мг 1 раз в день	200 мг 1 раз в день
<b>Циклоферон</b>					
Лечение	в зависимости от массы тела **	в зависимости от массы тела **	в зависимости от массы тела **	0,25-0,5г 1 раз в день	0,25-0,5г 1 раз в день
Профилактика	в зависимости от массы тела ***	в зависимости от массы тела ***	в зависимости от массы тела ***	0,25 г 2 раза в неделю	0,25 г 2 раза в неделю

\* -назначается детям с 2 лет и взрослым.

\*\* - 6-10 мг на кг веса 1 раз в сутки

\*\*\* - 6-10 мг на кг веса 21 раза в неделю

**Альгирем** – полимерная форма ремантадина, выпускаемая в виде сиропа. Все свойства ремантадина в нем сохранены, но фармакокинетика последнего улучшена и пролонгирована в связи с добавлением альгината натрия, обладающего, кроме того, адсорбирующими и детоксикационными свойствами, что способствует усилению антитоксической активности ремантадина. Успешно используется для лечения детей в возрасте 1 года и старше с гриппом и другими ОРВИ, в том числе и с коронавирусной инфекцией.

Интраназально может быть использован и препарат **гамма-интерферона человеческого рекомбинантного** (содержание интерферона гамма – 100000 МЕ в одном флаконе). Применяется в виде назальных капель у взрослых и детей с 3-х лет. К противопоказаниям относятся индивидуальная непереносимость и беременность. Содержимое флакона 100000 МЕ растворяют в 5 мл воды для инъекций. При первых признаках заболевания: взрослым – по 2-3 капли в каждый носовой ход 5-6 раз в день, детям от 3 до 14 лет – по 1-2 капли 4-5 раз в день в течение 1-5 дней.

Этиотропная терапия проводится и противовирусными препаратами зарубежного производства. ВОЗ в первую очередь рекомендует зарегистрированные в Европе и Северной Америке **ингибиторы нейраминидазы** в связи с их широким спектром действия (занамивир и озельтамивир). В России эти препараты зарегистрированы не так давно, в связи с чем отечественного опыта применения их недостаточно.

Сегодня этиотропная (противовирусная) терапия у врачей различных специальностей, прежде всего, ассоциируется с использованием интерферонов. Интерфероны (ИФН) – семейство цитокинов, играющих важнейшую роль в иммунном ответе организма на инфекции. Впервые Интерфероны были идентифицированы как эндогенные иммуномодуляторы с высокой антивирусной активностью. В 1957 году Isaacs и Lindenmann (18) сообщили, что инфицированные гриппом клетки куриного эмбриона продуцируют фактор, обладающий противовирусной активностью в отноше-



нии вирусов гриппа. В настоящее время это становится понятным, так как известно, что вирусы гриппы являются сильными индукторами ИФН, хотя при дальнейшем развитии гриппозной инфекции вирусы гриппа подавляют систему ИФН I – го типа и тем самым способствуют развитию иммуносупрессии. Это свойство особенно выражено у особопатогенных вирусов гриппа, к которым относятся вирусы гриппа птиц.

Известно, что для всех высших организмов характерно наличие 2-х типов ИФН. ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$  относятся к Интерферонам 1-го типа, ИФН- $\gamma$  относится к Интерферонам II-го типа (7). Многочисленные исследования показывают огромную роль Интерферонов в противовирусной защите. Многие вирус-инфицированные клетки способны синтезировать Интерфероны -альфа и -бета. Интерферон-гамма синтезируется только центральными клетками иммунной системы, включающими – натуральные киллеры (НК-клетки), Т-хелперы и Т-супрессоры.

Стойкий и все возрастающий интерес к данным белкам обусловлен, прежде всего, их широким, практически универсальным спектром антивирусной активности. В настоящее время Интерфероны широко применяются для лечения многих заболеваний, в том числе и вирусной этиологии (2, 4). В современной медицинской практике широко применяется альфа-2-ИФН, как природного, так и рекомбинантного происхождения. В различных дозах, формах и схемах доказана клиническая эффективность ИФН при острых и хронических вирусных гепатитах В, Д, С и их сочетании; острых вирусных менингоэнцефалитах, гриппе, аденовирусной инфекции, кори, герпетическом кератите, генитальном герпесе, герпесе зостер, ВИЧ-инфекция и многих других.

Надо отметить, что применение альфа-2- ИФН не всегда гарантирует 100% терапевтический эффект. Применение альфа-2 ИФН в режиме 3-бмлн МЕ три раза в неделю в течение 6-ти месяцев у больных хроническим гепатитом В позволило получить стойкий вирусологический ответ в 25%, максимум 40% случаев. На монотерапию (3 млн. МЕ 3 раза в неделю

6-12 месяцев) отвечают только 15-20% больных хроническим гепатитом С. Лечебный эффект удается получить у 66% больных герпетическим кератитом, у 75% - генитальным неосложненным герпесом, у 80% - герпесом зостер, но только при условии раннего назначения препарата. Поэтому следующим этапом в лечении вирусных инфекций, прежде всего хронических гепатитов В и С, стало применение нуклеотидных аналогов, которые предполагали усиление эффективности ИФН или их модифицирование (пэгилирование). Комбинированная терапия с использованием пэгилированных интерферонов и рибавирина позволила увеличить более чем в 2 раза частоту устойчивого вирусологического ответа у больных хроническим гепатитом С и стала мировым терапевтическим «золотым стандартом». Необходимо отметить, что альфа-2-ИФН терапия в комбинации с нуклеотидными аналогами имеет ряд противопоказаний: аутоиммунные заболевания, депрессивные состояния, беременность, декомпенсированный цирроз, декомпенсированные сердечно-легочные заболевания, эпилепсия, почечная недостаточность, анемия, цитопения, гемоглобулинопатия. В ходе терапии так же возможно развитие осложнений или обострений, имеющих хронических заболеваний, которые могут привести к коррекции доз препаратов или их полной отмены.

По данным литературы, более 90% заболеваний, вызванных вирусами и сопровождающихся поражением верхних дыхательных путей, могут быть предотвращены при использовании Интерферонов, применяемых интраназально (9). Интерфероны не являются вирусоспецифическими, и ингибируют ДНК и РНК - содержащие вирусы.

В экспериментах и клинической практике доказана эффективность интерферона-альфа для профилактики гриппа и других ОРВИ. Так, в независимых исследованиях, проведенных в России, на Украине, в Болгарии, Китае и Японии, было показано, что интраназальное использование низких доз интерферона-альфа в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом снижает риск возникновения заболевания гриппом.

Среди семейства Интерферонов, наиболее важным представляется **Интерферон-гамма** (7) в плане использования его для лечения и профилактики вирусных инфекций, вызванных вирусом гриппа, в том числе вирусом гриппа птиц (2, 4). Роль Интерферона-гамма в процессах ингибирования внедрения вируса в клетки и его «раздевания», репликации вирусных РНК и ДНК, синтеза и сборки вирусных белков были исследованы на различных моделях вирусных инфекций в системах *in vitro* и *in vivo* (8).

Учитывая тот факт, что вирусы гриппа птиц являются сильными ингибиторами Интерферонов I-го типа  $-\alpha$  и  $-\beta$  (1, 2), применение **Интерферона-гамма** для профилактики и лечения гриппа птиц у человека предпочтительнее.

Специфичные к **Интерферону-гамма** рецепторы локализируются на поверхности большинства клеток организма, но экспрессия этих рецепторов варьирует в различных клетках. Рецепторы с высокой степенью сродства локализованы на Т- и В – лимфоцитах, натуральных киллерах (НК-клетки), моноцитах, макрофагах, фибробластах, нейтрофилах, эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры.

Производство и активация **Интерферона-гамма** происходит под влиянием ряда факторов (9) На рисунке 1 показано, как под влиянием вируса происходит активация макрофагов и Т-хелперов, что запускает процессы продукции **Интерферона-гамма**.

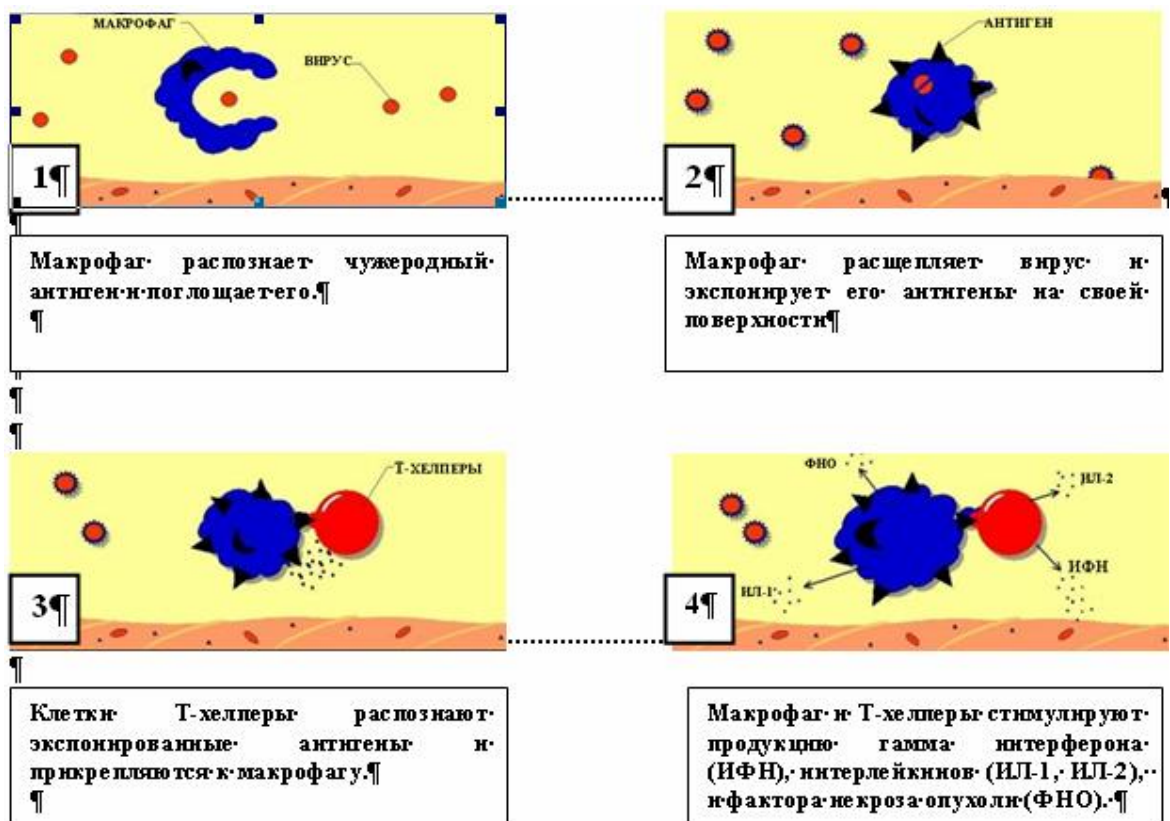


Рисунок 1. Стимуляция цитокиновых реакций под действием чужеродного антигена (вируса), и продукция Интерферона-гамма.

В свою очередь, активированный ИФН-гамма стимулирует выработку ряда факторов и цитокинов, необходимых для реализации противовирусного ответа (рис. 2).

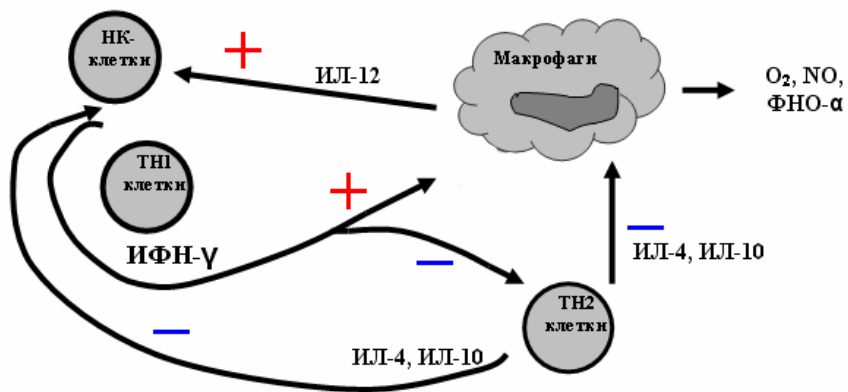


Рисунок 2. Интерферон- гамма в цитокиновом ответе.

Как видно из рисунка 2, макрофаги, активированные инфекционным агентом, начинают секретировать ИЛ-12, который в свою очередь стимулирует Т-клетки и натуральные киллеры (NK-клетки) к секреции ИФН-гамма и сдвигу дифференцировки цитотоксических CD 4+ клеток в сторону Th1-клеточного фенотипа (клетки-хелперы-1). В свою очередь, ИФН-гамма, продуцируемый натуральными киллерами (NK-клетки) и клетками Т-хелперами, активирует макрофаги (9, 16). На этом этапе происходит выработка медиаторов, таких как супероксид ( $O_2$ ), оксид азота (NO) и цитокинов, таких как фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-12. Под действием ИФН-гамма ингибируется продукция ИЛ-4, ИЛ-10, которые являются его антагонистами.

Необходимо коротко остановиться на функциях некоторых факторов, активированных ИФН -гамма и задействованных в реализации противовирусного ответа. Среди них особое внимание заслуживают -

- Оксид азота играет ключевую роль в иммунологической защите как антимикробный и противовирусный агент.
- Хемокины выполняют функции «очистки» организма от вируса. Так, продукция ряда хемокинов, таких как Mig и Crg-2 стимулирует активацию натуральных киллеров (NK—клеток) и Т-клеток и их привлечение к сайтам репликации вируса.
- Цитокины, такие как ИФН -гамма, ИЛ-2, ИЛ-12 и ФНО-альфа определяют резистентность организма к вирусным инфекциям и участвуют в становлении потенциального цитотоксического ответа на ранних стадиях инфекции.

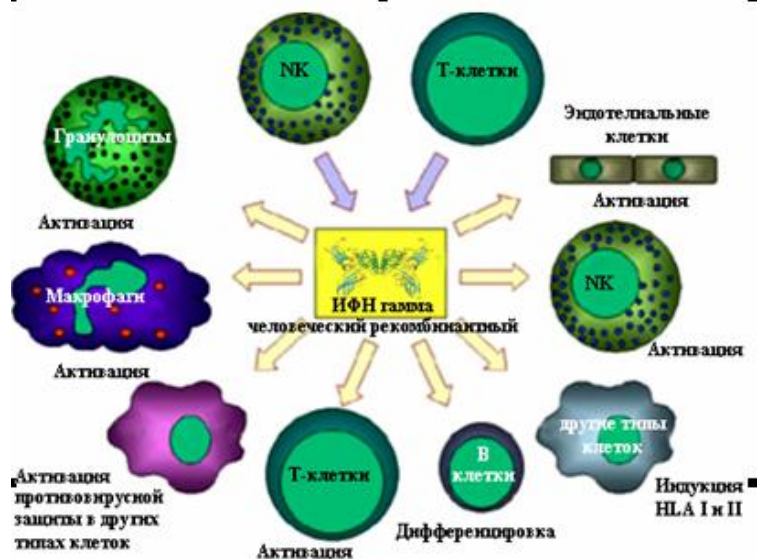
Усиление выработки ИФН -гамма вызывает эффекты, направленные на нейтрализацию внутриклеточных вирусных и бактериальных антигенов. В таблице 2 систематизированы основные мишени и эффекты противовирусного действия ИФН -гамма.

**Таблица 2. Механизмы действия Интерферона-гамма.**

<b>Интерферон гамма</b>			
<b>клетки-продуценты</b>	<b>мишени</b>	<b>эффекты</b>	<b>Результат</b>
Th1 Tc-клетки НК-клетки	Все клетки	Ингибирование вирусной репликации	Иммунитет к вирусной инфекции
	Иммунные клетки	Повышение экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов	Повышение антигенной презентации
	B клетки	продукция IgG2a (блокирует IL-4 и переключает на IgG1, IgE)	Созревание антител
	Th2 клетки	Ингибирование пролиферации	Переключение на Th1 ответ
	лейкоциты	Индукция миграции	Клеточная инфильтрация в очаге воспаления

В целом, ИФН -гамма вызывает множественные эффекты в организме и активирует ряд факторов и клеток, которые играют важную роль в развитии и становлении противовирусного иммунного ответа.

На рисунке 3 схематически представлены основные клетки, активирующиеся под действием ИФН -гамма и принимающие участие в процессах элиминации вируса.



**Рисунок 3. Интерферон-гамма и вызываемые им эффекты в процессе развития вирусной инфекции.**

В целом основные функции ИФН- гамма (16) в реализации противовирусного ответа можно систематизировать следующим образом:

- **ИФН -гамма** стимулирует макрофаги,
- **ИФН -гамма** активирует продукцию МНС 1 и 2 классов, что повышает презентацию чужеродных антигенов и способствует распознаванию антигенов клетками иммунной системы,
- **ИФН -гамма** повышает неспецифическую активность натуральных киллеров (NK—клетки) – второго уровня защиты организма от наиболее опасных вирусных инфекций (1). Способность ИФН -гамма стимулировать Т- клеточный ответ создает основу для сильного цитотоксического иммунитета и фактически обеспечивает реконвалесцентам, принимавшим терапию ИФН -гамма, перекрестный иммунитет в отношении одного и того же подтипа вируса гриппа вне зависимости от дрейфа поверхностных антигенов,

- ИФН -гамма активирует дифференцировку Т-клеток в сторону Т-хелперов-1 (Th1) и ингибирует Т-хелперы-2 (Th2),
- ИФН -гамма стимулирует дифференцировку В-клеток в сторону Иммуноглобулинов G, которые в свою очередь активируют систему комплемента и «опсонизируют» внеклеточные чужеродные антигены, которые распознаются фагоцитами и поглощаются ими,
- **ИФН -гамма** стимулирует созревание плазмацитоидных дендритных клеток, тем самым активирует презентацию вирусных антигенов и создает благоприятные условия для комбинированного цитокинового ответа на репродукцию вирусов с последующим развитием устойчивого защитного иммунитета (1),
- **ИФН -гамма** подавляет репликацию вирусных РНК и ДНК и освобождает клетки от вируса,
- **ИФН -гамма** вызывает изменения поверхности клеточных мембран, что блокирует прикрепление и внедрение вируса в клетки,
- **ИФН -гамма** повышает внутриклеточный синтез фермента олигоаденилатсинтетазы, который активирует эндонуклеазу. Эндонуклеаза, в свою очередь, участвует в процессах деструкции вирусных мРНК,
- **ИФН -гамма** повышает образование фермента протеинкиназы, который блокирует синтез вирусных белков,
- **ИФН -гамма** участвует в некоторых иммунорегуляторных механизмах, которые повышают активность ряда цитокинов,
- **ИФН -гамма** играет роль в развитии гиперчувствительности замедленного типа и способствует высвобождению медиаторов воспаления.

Таким образом, в настоящее время хорошо обосновано, что ИФН-гамма обладает комбинированным эффектом: этиотропным (противови-



русным) широкого спектра действия и мощным иммуномодулирующим (иммуностимулирующим и индуцирующим неспецифическую защиту) (7).

## **9.2 ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ.**

### **9.2.1 ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ.**

Объем вводимой жидкости рассчитывается на основании физиологической потребности и патологических потерь. Физиологическая потребность для взрослых составляет 50 мл на 1 кг массы тела. Учет патологических потерь включает в себя 10 мл на 1 кг на каждый градус повышения температуры, каждые 10 дыхательных движений сверх нормы при тахипноэ. Также учитываются потери жидкости со рвотой и жидким стулом. Предпочтительной является пероральная регидратация с использованием слабого чая с лимоном, морсов, разведенных в 2 раза фруктовых соков без мякоти, кипяченой воды либо минеральной воды слабой минерализации без газа и т.п. В случае невозможности пероральной регидратации (рвота, выраженная интоксикация) используют внутривенное введение кристаллоидных растворов с коррекцией кислотно-основного и электролитного баланса.

С целью уменьшения симптомов интоксикации рекомендуется применение Методоксила: 500 мг 3 раза в день перорально; 300 мг 1-3 раза в день внутримышечно; при тяжелой степени тяжести возможно внутривенное капельное применение по 600 мкг препарата на 500 мл физиологического раствора. Курс терапии 7-10 дней.

### **9.2.2 ЖАРОПОНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА.**

При гипертермии показаны жаропонижающие препараты. Согласно рекомендациям ВОЗ, предпочтительно применение **парацетамола** и **ибупрофена** в возрастных дозах. Одним из новых жаропонижающих средств является селективный ингибитор циклооксигеназы-2 **нимесулид**, выпускаемый под торговым названием Найз в виде таблеток для взрослых и сиропа для детей.

Препараты, которые не используют в терапии гриппа А(Н5N1): салицилаты (аспирин), анальгин. Анальгин и антигриппины категорически

противопоказаны для лечения птичьего гриппа. Аптечная пропись антигриппина будет отдельно рекомендована НИИ гриппа РАМН.

### **9.2.3 ГИСТАМИНОБЛОКАТОРЫ.**

При птичьем гриппе входят в состав комплексной терапии и назначаются с целью уменьшения отека слизистой дыхательных путей. Предпочтительными являются современные пролонгированные препараты (телфаст, эриус и др.)

### **9.2.4 АНТИБИОТИКИ.**

Назначаются только при подозрении на смешанный характер пневмонии. Предпочтение следует отдавать парентеральным формам антибиотиков (Левифлоксацин, Кларитромицин, Амоксициллин/клавуланат) в связи с большой вероятностью сочетания гриппа А (H5N1) со стафилококковой инфекцией.

### **9.2.5 КОРТИКОСТЕРОИДЫ.**

Проявляют определенную клиническую эффективность при тяжелых формах гриппозных пневмоний с признаками системного поражения органов.

Больным с развившимся острым респираторным дистресс-синдромом помощь оказывается в условиях интенсивной терапии с обязательной респираторной поддержкой. Целесообразно использование неинвазивной вентиляции легких, щадящих методов ИВЛ, экстракорпоральной оксигенации и введения сурфактанта («Биосурф»).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.**

Один из наиболее настораживающих аспектов недавних вспышек птичьего гриппа состоит в том, что некоторые из них (H5N1, H7N3, H7N2, H10N7, H7N7, H9N2) приобрели способность непосредственно инфицировать людей, минуя так называемых «промежуточных хозяев». Это создает возможность одновременной коинфекции людей человеческими и птичьими вирусами с результирующим возникновением реассортантов, несущих поверхностные гены от птичьих вирусов, а внутренние гены от эпидемических человеческих вирусов, которые могут придать возбудителю способность к трансмиссии в популяции людей и породить новый пандемический вирус.

Еще более настораживает возможность прямой передачи птичьего вируса от человека человеку. О реальности такой ситуации заговорили после того как исследователи заявили, что женщина, умершая от птичьего гриппа в Таиланде, скорее всего заразилась от больной дочери. Исследователи, работавшие при Министерстве здравоохранения Таиланда, предупреждают о возможно большем количестве случаев заболеваний птичьим гриппом, при которых передача вируса произошла от человека человеку.

Профессор Джон Оксфорд, ведущий эксперт в Англии, сказал, что вирус преодолел "последнее препятствие", стоявшее на пути возможной его передачи от человека человеку.

Результаты этого исследования были опубликованы в Медицинском журнале Новой Англии (New England Journal of Medicine). Однако, эти заявления требуют окончательного подтверждения

Сказанное определяет необходимость расширения надзора за гриппом с особым вниманием к вирусам, обладающим высокой патогенностью (H5, H7). Чрезвычайно важно контролировать случаи инфицирования людей, в особенности, если эти события совпадают по времени с текущими эпидемиями.

Тесное взаимодействие с ветеринарными службами становится новым важным элементом совершенствования надзора за гриппом в плане подготовки к очередной пандемии.

При этом основные направления в области совершенствования лабораторного надзора за гриппом и другими ОРВИ в России сводятся к следующим мероприятиям:

- увеличение объема и результативности исследований по выделению вирусов гриппа от больных людей и животных и лабораторной диагностики гриппа, в т.ч. среди животных.

- повышение оперативности представления в Федеральный и Национальные центры по гриппу и ОРЗ данных быстрой диагностики ОРВИ с применением иммунофлуоресцентного анализа (еженедельно, одновременно с данными по заболеваемости).

- расширение спектра идентифицируемых агентов, вызывающих ОРВИ с включением возбудителей коронавирусных инфекций, микоплазмы пневмонии и вирусов герпеса.

- установление взаимодействия с региональными ветеринарными службами, контролирующими заболеваемость на птицефабриках (контроль за появлением вирусов H5, H7, H9, способных напрямую инфицировать человека).

- проведение серологических исследований иммунитета к вирусам H5, H7, H9 у работников птицефабрик как маркера прямого инфицирования людей вирусом птичьего гриппа.

В соответствии с Постановлением Главного государственного врача Российской Федерации Г.Г. Онищенко «О подготовке к возможной пандемии гриппа» в ГУ НИИ гриппа РАМН подготовлены диагностикумы из вируса гриппа А(Н5) для определения антител в сыворотках людей и изучения популяционного иммунитета в РТГА (диагностикумы активно взаимодействуют с референс-сыворотками к современным азиатским штаммам «птичьего» гриппа, включенными в состав наборов ВОЗ).

Диагностикумы зарегистрированы и прошли проверку установленным путем в Государственном НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича рекомендованы Комиссией по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам к производству.

Подготовлены серии флуоресцирующих иммуноглобулинов для обнаружения вирусов Н5 в клинических материалах (в случае появления вирусов в циркуляции).

В настоящее время диагностические препараты целесообразно приобрести и использовать для проведения выборочного обследования работников птицеводческих хозяйств в целях определения иммунитета, а также для быстрой диагностики заболеваний среди работников птицефабрик.

**Приложение 1.****ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ГРИППА А(Н5N1) И ДРУГИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Признаки	Грипп	Пара-грипп	ТОРС	РС-инфекция	Аденовирусная инфекция	Риновирусная инфекция	Реовирусная инфекция	Птичий грипп
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Возбудитель	Вирусы гриппа: 3 серотипа (А,В,С)	Вирусы пара-гриппа: 5 серотипов (1-5)	Корона-вирус новой группы	РС-вирус 1 серотип	Аденовирусы: 49 серотипов (1-49)	Риновирусы: 114 серотипов (1-114)	Реовирусы: 3 серотипа (1-3)	Вирус гриппа А(Н5N1)
Инкубационный период	От нескольких часов до 1,5 суток	2-7 дней, чаще 3-4 дня	2-7 дней, иногда до 10 дней	3-6 дней	4-14 дней	2-3 дня	1-6 дней, чаще 2-3 дня	1-7 дня, в среднем 3 дня
Начало заболевания	Острое	Постепенное	Острое	Постепенное	Постепенное	Острое	Острое	Острое
Течение	Острое	Подострое	Острое	Подострое, иногда затяжное	Затяжное, волнообразное	Острое	Острое	Острое
Ведущий клинический синдром	Интоксикация	Катаральный	Дыхательная недостаточность	Катаральный, дыхательная недостаточность	Катаральный	Катаральный	Катаральный	Лихорадка, дыхательная недостаточность
Выраженность интоксикации	Сильная	Слабая или умеренная	Сильно выраженная	Умеренная или слабая	Умеренная	Слабая	Слабая или умеренная	Сильная
Длительность интоксикации	2-5 дней	1-3 дня	5-10 дней	2-7 дней	8-10 дней	1-2 дня	1-3 дня	7-12 дней

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Температура тела	Чаще 39°C и выше, но может быть и субфебрильная	37-38°C, может длительно сохраняться	38°C и выше	Субфебрильная, иногда нормальная	Фебрильная или субфебрильная	Нормальная или субфебрильная	Субфебрильная или нормальная	38°C и выше
Катаральные проявления	Умеренно выражены, присоединяются позднее	Выражены, с первого дня болезни, осиплость голоса	Умеренно выражены, экссудация слабая	Выражены, постепенно нарастают	Сильно выражены с первого дня болезни	Выражены с первого дня болезни	Умеренно выражены с первого дня болезни	Отсутствуют
Ринит	Затруднение носового дыхания, заложенность носа. Серозные, слизистые или сукровичные выделения до 50% случаев	Затруднение носового дыхания, заложенность носа.	Возможен в начале заболевания	Заложенность носа, незначительное серозное отделяемое	Обильное слизисто-серозное отделяемое; резкое затруднение носового дыхания	Обильное серозное отделяемое; носовое дыхание затруднено или отсутствует	Умеренное серозное отделяемое	Отсутствует



1	2	3	4	5	6	7	8	9
Кашель	Сухой, мучительный, надсадный, с болями за грудиной до 7-10 дня болезни; на 3 сутки влажный	Сухой, «лающий», может сохраняться длительное время (иногда до 12-21 дня болезни)	Сухой, умеренно выраженный	Сухой приступообразный продолжительностью до 3 недель. Может сопровождаться болями за грудиной	Влажный	Сухой, першение в глотке	Редкое покашливание	Выраженный
Изменения слизистых оболочек	Слизистые глотки и миндалин синюшные, умеренно гиперемированы, инъекция сосудов	Слабая или умеренная гиперемия зева, мягкого неба, задней стенки глотки	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Умеренная гиперемия, отечность, гиперплазия фолликул миндалин и задней стенки глотки	Слабая гиперемия слизистых оболочек	Слабая или умеренная гиперемия слизистых оболочек	Отсутствует

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Физикальные признаки поражения легких	Отсутствуют, при наличии бронхита – сухие рассеянные хрипы	Отсутствуют	С 3-5 дня болезни часто выявляются признаки интерстициальной пневмонии с генерализацией	Рассеянные сухие и редко влажные среднепузырчатые хрипы; признаки пневмонии	Отсутствуют. При наличии бронхита – сухие рассеянные хрипы	Отсутствуют	Отсутствуют	С 2-3 дня болезни
Ведущий синдром респираторных поражений	Трахеит	Ларингит, ложный круп встречается крайне редко	Бронхит, острый респираторный дистресс синдром	Бронхит, бронхиолит; возможен бронхоспазм	Ринофарингоконъюнктивит и/или тонзиллит	Ринит	Назофарингит	Нижний респираторный синдром
Увеличение лимфатических узлов	Отсутствует	Углочелюстные, заднешейные, реже – подмышечные увеличены и умеренно болезненны	Отсутствует	Отсутствует	Может быть полиаденит	Отсутствует	Увеличены шейные	Отсутствует
Увеличение печени и селезенки	Отсутствует	Отсутствует	Отмечается	Симптомы токсического гепатита	Отмечается	Отсутствует	Отмечается	Возможно

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Поражение глаз	Инъеция сосудов склер	Отсутствует	Редкое	Отсутствует	Конъюнктивит, кератоконъюктивит	Инъеция сосудов конъюнктив и склер, век; слезотечение	Инъеция сосудов склер иногда катаральный конъюнктивит	Отсутствует
Поражение других внутренних органов	Отсутствует	Отсутствует	Часто диарея в начале заболевания	Отсутствует	Может быть экзантема, иногда диарея	Отсутствует	Отсутствует	Диарея, возможно поражение печени, почек, лейко-, лимфо-, тромбоцитопении

*Приложение 2.*

**СТАНДАРТ**  
**По профилактике и лечению гриппа, в том числе**  
**гриппа птиц**

1. Модель пациента

Категория возрастная: взрослые

Нозологическая форма:

профилактически - здоровые лица

Код по МКБ-10: Z29.2

Грипп, включая грипп птиц

Код по МКБ-10: J11, J10.

Фаза: острая

Осложнение: без осложнений

Условие оказания: амбулаторно-поликлиническая помощь.

**1.1. ПРОФИЛАКТИКА.**

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота предоставления	Среднее количество
Плановая профилактика				
Противо вирусные средства	L03AB03	Интерферон гамма человеческий рекомбинантный	По 2 -3 капли в каждый носовой ход через день курс: 20 дней	Разовая доза : 6000 МЕ Суточная доза: 6000 МЕ Курсовая: 60000 МЕ
Экстренная профилактика				
Противо вирусные средства	O3AB05	Интерферон человеческий рекомбинантный альфа 2b	По 2-3 капли 3 раза в день ежедневно Курс: 10 дней Возможны повторные курсы через 1 неделю	Разовая доза: 9000 МЕ Суточная доза: 27000 МЕ Курсовая: 270000 МЕ
	L03AB03	Интерферон гамма человеческий рекомбинантный	Ежедневно По 2-3 капли 3 раза в день Курс: 10 дней Возможны повторные курсы через неделю	Разовая доза: 6000 МЕ Суточная доза: 18 000 МЕ Курсовая: 180000 МЕ

**1.2. ДИАГНОСТИКА.**

Код	Наименование	Частота предоставления	Среднее количество
A01.14.001	Сбор анамнеза и жалоб при острых респираторных вирусных инфекциях и гриппе, включая птичий грипп	1	2
A01.14.002	Визуальное исследование при острых респираторных вирусных инфекциях и гриппе, включая птичий	1	2
A02.12.001	Исследование пульса	1	4
A01.31.005	Аускультация	1	4
A01.14.004	Перкуссия легких	1	4
A02.31.001	Термометрия общая	1	4
22.02.01	Оформление и подготовка документации	1	2
A01.14.003	Пальпация при болезнях печени и желчевыводящих путей	1	2
A02.12.002	Измерение АД на периферических сосудах	1	2
A04.14.001	Рентгенографическое исследование легких	1	1
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	1	2
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	1	2
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	1	2
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	1	2
A08.05.009	Определение цветового показателя	1	2
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	1	2
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	1	2
A12.06.016	Серологические реакции на различные респираторные вирусы	2	2
	Иммунофлюоресцентные реакции на различные респираторные вирусы	1	1
A26.08.XXX	Молекулярно-биологическое исследование смывов и мазков из полости носа и ротоглотки методом ПЦР	1	1
	Исследование крови на АЛТ	1	1
	Исследование крови на АСТ	1	1
	Исследование крови на креатинин	1	1

Исследование крови на мочевины	1	1
--------------------------------	---	---

### 1.3. ЛЕЧЕНИЕ.

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
Легкая форма					
Противовирусные средства	LO3AX	1-метил-2-фенилтиометил-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат.	4 раза в день per os, курс: 5 дней	Разовая доза: 200 мг Суточная доза: 800 мг	Курсовая: 4000 мг
	J05AC02	Альгирем (детский)	1 р/день, ежедневно, курс: 5 дней	Разовая доза: 50 мг Суточная доза: 50 мг	Курсовая доза: 250 мг
	J05AC02	Римантадин	100мг – 3 раза в день per os, курс: 5 дней	Разовая доза: 100 мг Суточная доза: 300 мг	Курсовая доза: 1500 мг
	L03AA	Метилглутамина акридоацетат	12,5% - 4,0 мл в/м через день, 20 дней	Разовая доза: 500 мг Суточная доза: 500 мг	Курсовая доза: 5000 мг
	O3AB05	Интерферон человеческий рекомбинантный альфа 2b интраназальный	3 раза в день ежедневно по 2-3 капли в каждый носовой ход курс: 5 дней	Разовая доза: 3000 МЕ Суточная доза: 9000 МЕ	Курсовая: 45000 МЕ
	L03AB03	Интерферон гамма Человеческий рекомбинантный интраназальный	3 раза в день ежедневно по 2-3 капли в каждый носовой ход курс: 5 дней	Разовая доза: 6000 МЕ Суточная доза: 18000 МЕ	Курсовая: 90000 МЕ
	Жаропонижающее средство	MO1AE01	Ибупрофен	1 р/день, per os, курс: 5 дней	Разовая доза: 256 мг Суточная до-

				за: 256 мг	
Среднетяжелая форма					
Противовирусные средства	O3AB05	Интерферон человеческий рекомбинантный альфа 2 b	5 раз в день ежедневно по 2-3 капли в каждый носовой ход курс 10 дней	Разовая доза: 3000 ME Суточная доза: 15000 ME	Курсовая: 150000 ME
	L03AB03	Интерферон гамма Человеческий рекомбинантный	5 раз в день ежедневно по 2-3 капли в каждый носовой ход курс 10 дней	Разовая доза: 6000 ME Суточная доза: 30000ME	Курсовая: 300000 ME
	LO3AX	1-метил-2-фенилтиометил-4-диметиламинометил-5-окси-6-броминдол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат.	4 раза в день, per os, курс: 10 дней	Разовая доза: 200 мг Суточная доза: 800 мг	Курсовая: 8000 мг
	J05AC02	Альгирем (детский)	1 р/день, ежедневно, курс: 5 дней	Разовая доза: 50 мг Суточная доза: 50 мг	Курсовая доза: 250 мг
	J05AC02	Римантадин	200мг – 3 раза в день, курс: 10 дней	Разовая доза: 200 мг Суточная доза: 600 мг	Курсовая доза: 6000 мг
	L03AA	Метилглутамина акридонацетат	12,5% - 4,0 мл в/м через день, 20 дней	Разовая доза: 500 мг Суточная доза: 500 мг	Курсовая доза: 5000 мг
Антибактериальные средства	J01MA12	Левифлоксацин	1 р/день в/в или per os, курс: 7 дней	Разовая доза: 500 мг Суточная доза: 500 мг	Курсовая доза: 3500 мг



	J01FA09	Кларитромицин	2 р/день per os, курс: 7 дней	Разовая доза: 500 мг Суточная до- за: 1000 мг	Курсовая доза: 7000 мг
	J01CA04	Амоксициллин/клавуланат	3 р/день per os, курс: 7 дней	Разовая доза: 375 мг Суточная до- за: 1125 мг	Курсовая доза: 7875 мг
Сурфактанты		Биосурф	Ингаляции 2 р/день, курс: 7 дней		
Аналептические средства		Сульфокамфокаин	10 % р/р 1,0 п/к, курс: 7 дней	Суточная до- за: 10 мг	Курсовая доза: 70 мг
Жаропонижающее средст- во	MO1AE01	Ибупрофен	1 р/день, per os, курс: 5 дней	Разовая доза: 256 мг Суточная до- за: 256 мг	Курсовая доза: 1280 мг
Тяжелая форма					
Противовирусные средст- ва	LO3AX	1-метил-2-фенилтиометил-4- диметиламинометил-5-окси-6-броминдол-3- карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат.	4 раза в день, per os, курс: 10 дней	Разовая доза: 200 мг Суточная до- за: 800 мг	Курсовая: 8000 мг
	O3AB05	Интерферон человеческий рекомбинантный альфа 2 b	Интраназально, 5 раз в день по 2-3 капли, курс: 10 дней	Разовая доза: 3000 МЕ Суточная до- за: 15000 МЕ	Курсовая: 150000 МЕ
	L03AB03	Интерферон гамма Человеческий рекомби- нантный	Интраназально, 5 раз в день по 2-3 капли, курс: 10 дней	Разовая доза: 6000 МЕ Суточная до- за: 30000 МЕ	Курсовая: 300000 МЕ
	J05AC02	Альгирем (детский)	1 р/день, ежедневно, курс: 5 дней	Разовая доза: 200 мг Суточная до-	Курсовая: 8000 мг

				за: 800 мг	
	J05AC02	Римантадин	200мг – 3 раза в день, курс: 10 дней	Разовая доза: 50 мг Суточная до- за: 50 мг	Курсовая доза: 250 мг
	L03AA	Метилглутамина акридонат	12,5% - 4,0 мл в/м через день, 20 дней	Разовая доза: 500 мг Суточная до- за: 500 мг	Курсовая доза: 5000 мг
Антибактериальные сред- ства		Левифлоксацин	1 р/день в/в или per os, курс: 10 дней	Разовая доза: 500 мг Суточная до- за: 500 мг	Курсовая доза: 5000 мг
	J01FA09	Кларитромицин	2 р/день per os, курс: 10 дней	Разовая доза: 500 мг Суточная до- за: 1000 мг	Курсовая доза: 10000 мг
	J01CA04	Амоксициллин/клавуланат	3 р/день per os, курс: 10 дней	Разовая доза: 375 мг Суточная до- за: 1125 мг	Курсовая доза: 11250 мг
Глюкокортикоиды	D07AA03	Метилпреднизолон	каждые 8 ч в/в, курс: 5 дней	Разовая доза: 1 мг/кг Суточная до- за: 3 мг/кг в сутки	Курсовая доза: 15 мг/кг
			Затем каждые 12 ч в/в, курс: 5 дней	Разовая до- за: 1 мг/кг Суточная до- за: 2 мг/кг в сутки	Курсовая доза: 10 мг/кг
			Затем 1 р/д per os, курс: 3 дня	Разовая доза: 0,5 мг/кг	Курсовая доза: 1,5

				Суточная до- за: 0,5 мг/кг	мг/кг
			затем 1 р/д per os, курс: 3 дня	Разовая доза: 0,25 мг/кг Суточная до- за: 0,25 мг/кг	Курсовая доза: 0,75 мг/кг
ИВЛ/ неинвазивная вен- тиляция		ИВЛ/ неинвазивная вентиляция легких			
Жаропонижающие сред- ства	NO2BES1	Парацетамол	4 р/д per os 500 мг, курс: 7 дней	Разовая доза: 500 мг Суточная до- за: 2000 мг	Курсовая доза: 14000 мг
Жаропонижающее средст- во	MO1AE01	Ибупрофен	1 р/день, per os, курс: 5 дней	Разовая доза: 256 мг Суточная до- за: 256 мг	Курсовая доза: 1280 мг

-----  
<\*> **Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.**

<\*> **Ориентировочная дневная доза.**

<\*\*\*> **Эквивалентная курсовая доза.**