ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ

ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФАКУЛЬТЕТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЕРЕПОДГОТОВКИ СПЕЦИАЛИСТОВ

**КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСАМИ ДЕТСКИХ**

**ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

**ГРИПП:**

**КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

**И ПРОФИЛАКТИКА**

***Учебно-методическое пособие***

Ростов-на-Дону

2014

ББК 616.9(075.9)

УДК 55.14я7

Г 85

Грипп: клиника, диагностика, лечение и профилактика: учеб.-метод. пособие / сост.: Пшеничная Н.Ю.; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, ФПК и ППС, каф. инфекционных болезней с курсами детских инфекционных болезней и эпидемиологии. - Ростов-н/Д: Изд-во РостГМУ, 2014. – 41с.

Пособие содержит рекомендации, освещающие аспекты, касающиеся клиники неосложненного и осложненного течения гриппа, групп повышенного риска по развитию смертельно опасных осложнений и проведения лечебных и профилактических мероприятий при этом заболевании.

Оно составлено на основе более чем 20-ти летней собственной практики ведения больных гриппом различной степени тяжести, обновленных руководств ВОЗ по клиническому ведению пациентов с гриппом, рекомендаций МЗ РФ и опыта работы автора в составе миссии ВОЗ по клиническому ведению больных гриппом в России, Украине, Казахстане, Азербайджане, Таджикистане и Узбекистане (2007 - 2014 гг.)

Учебно-методическое пособие предназначено для инфекционистов, терапевтов, реаниматологов, эпидемиологов и других специалистов, которые в своей практической работе могут заниматься ведением больных гриппом.

**Рецензенты:**

Амбалов Ю.М. – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России;

Твердохлебова Т.И. – доктор медицинских наук, директор ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора.

Рекомендовано к печати редакционно-издательским Советом ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России.

Утверждено центральной методической комиссией ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Протокол № 9 от 03.06.2014

Одобрено на заседании кафедры инфекционных болезней с курсами детских инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Протокол № 59 от 28.04.2014

© ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2014

© Пшеничная Н.Ю., 2014

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|  |  |
| --- | --- |
|  | Стр. |
| Введение | 4 |
| Особенности эпидемиологии | 5 |
| Патогенез | 7 |
| Клинические проявления | 11 |
| Дифференциальная диагностика | 17 |
| Лабораторная диагностика | 18 |
| Инфекционный контроль в ЛПУ | 19 |
| Лечение | 20 |
| Профилактика | 29 |
| Задания для самоконтроля знаний | 33 |
| Список рекомендуемой литературы | 42 |

# Введение

Грипп и другие ОРВИ являются наиболее распространенными острыми инфекционными заболеваниями человека, составляя 80-90% инфекционной заболеваемости. В холодное время года грипп поражает до 15% населения Земного шара. Ежегодно в мире им болеет до 500 миллионов человек, 2 миллиона из них умирают. В России ежегодно регистрируют от 27,3 до 41,2 миллионов заболевших гриппом и ОРВИ. Каждый 6 - 7 россиянин вовлекается в эпидемический процесс. Показатели смертности от гриппа в мире составляют 0,01-0,2%. Смертность среди лиц 5-19 лет составляет 0,9 на 100 000 человек, среди лиц старше 65 лет - 103,5 на 100 000 человек.

Вирусы гриппа относятся к семейству Ortomyxoviridae, которое включает роды (типы) Influenza A, B, С. Антигенные свойства внутренних белков вириона - M1 и NP (рис. 1) определяют принадлежность вируса гриппа к типу А, В или С. Грипп A поражает множество видов (птицы, люди, свиньи, лошади и т.д.). Его естественным резервуаром являются дикие водоплавающие птицы. Вирусы гриппа типов В и С вызывают заболевание только у людей.

Среди вирусов гриппа типа А выделяют различные подтипы в соответствии с антигенной специфичностью поверхностных гликопротеидов HA и NA. В настоящее время известно 18 подтипов HA и 9 подтипов нейраминидазы (NA).

У человека выделяют 3 разновидности гемагглютинина – H1, H2 и H3 и 2 разновидности нейраминидазы N1 и N2 (рис.1). К настоящему времени известны 3 подтипа вируса гриппа типа А, обусловленных cочетанием этих двух поверхностных гликопротеинов, обладающих способностью распространяться в человеческой популяции, вызывая эпидемии и пандемии: H1N1, H2N2, H3N2**.**

Выраженная нестабильность поверхностных антигенов гемагглютинина и нейраминидазы приводит к высокой изменчивости атигенной структуры вируса гриппа А, проявляющейся в виде:

1)антигенного «дрейфа» - частичного обновления антигенных детерминант в пределах одного подтипа, что приводит к возникновению новых штаммов вируса и развитию сезонных эпидемий гриппа. Такой вид изменчивости присущ вирусам гриппа типа А и В;

Рис.1 Строение вируса гриппа гриппа



2)ангигенного «шифта», сопровождающегося полной заменой генома, кодирую-

щего один или оба поверхностных антигена. Этот вид изменчивости наблюдается только при вирусе гриппа типа А.

Антигенный «шифт» приводит к появлению новых подтипов гемагглютинина и нейраминидазы и, следовательно, новых подтипов вируса типа А, вызывающих пандемии. С 1580 по 2010 гг. произошло 29 пандемий гриппа. Среди них: самая крупная пандемия "Испанский грипп" H1N1 1918-1920гг., приведшая к гибели 50 миллионов человек, последняя - «Калифорнийский грипп» H1N1 (A/H1H1/California/04/2009) 2009-2010 гг. По данным ВОЗ пандемия 2009-2010 гг. вызвала 18 500 тысяч летальных исходов, согласно CDC это число составляет от 105 до 400 тысяч человек. Благодаря современному уровню развития медицины, улучшению условий жизни населения во многих странах, количество смертей значительно уменьшилось. Между тем, во время последней пандемии наибольшее количество летальных исходов зарегистрировано в младших возрастных группах, средний возраст умерших составил 37 лет, тогда как при сезонных эпидемиях гриппа летальность наблюдается преимущественно у лиц старшего возраста.

Возникновению антигенного шифта обычно приводит генетическая реассортация (рекомбинация) между вирусами гриппа, вызывающими заболевание у людей, и циркулирующими среди птиц и животных. Роль естественного биореактора в таких случаях может играть организм свиньи, которых подвержен заболеванию как вирусами свиного, так и человеческого и птичьего типов. Обмен генетическим материалом между вирусами гриппа в организме животного, инфицированного одновременно сразу несколькими разновидностями гриппа, может привести к появлению совершенно новых штаммов или подтипам вируса, не циркулировавших ранее в человеческой популяции.

Вирус гриппа A/H1H1/California/04/2009), вызвавший последнюю пандемию 2009-2010 относится к штаммам с тройной реассортацией (содержащих гены человеческого, свиного и птичьего гриппа). Генетическое секвенирование вируса выявило нуклеотидные последовательности (PB2, PA, NP, M генов) 4-х вирусов: 1 - североамериканского свиного, 1 - североамериканского птичьего, 1 - человеческого и 2 - евроазиатского свиного. Этот вирус считается новым штаммом гриппа типа А подтипа H1N1. Но, между тем, резкое изменение его генетической структуры по сравнению с известными до настоящего времени штаммами вируса гриппа этого подтипа по сути близко к мутации по типу «шифта», ведущей к появлению нового подтипа вируса гриппа типа А.

Вирус гриппа типа С отличается постоянством структурой, поэтому вызывает только спорадические случаи заболевания.

**Особенности эпидемиологии**

Инфекция, вызываемой этими вирусами гриппа, относится к антропонозам. Источником инфекции является человек, пути передачи – воздушно-капельный и, реже, контактно-бытовой.

При выполнении процедур, при которых может происходить генерация аэрозолей (интубация, бронхоскопия и др.), возможен также аэрозольный путь передачи вируса.

После перенесенного заболевания формируется стойкий пожизненный но узкоспецифичный (штаммоспецифический) иммунитет.

Индекс репродукции вирусов гриппа, то есть способность вызывать вторичное инфицирование, отличается значительной вариабельностью. У гриппа А (H1N1) Калифорния/04/2009 во время пандемии 2009-2010 гг. он варьировал от 1.1до 1.5, у гриппа А (Н1N1), вызвавшего пандемию 1918-1919 гг. («испанка») пределах 2-3.

Коэффициент инфицирования   гриппом А (H1N1) Калифорния/04/2009 среди лиц, имевших контакт с больными составлял от 20% до 40%, при сезонном гриппе аналогичный показатель варьирует от 5 до 15%. Частота летальных исходов от этого штамма гриппа типа А находилась на уровне 0,4%, во время пандемии «испанки» составила 2,5%, при эпидемиях сезонного гриппа варьирует от 0,1 до 1,5% в зависимости от социально-экономического развития страны.

Несмотря на то, что пандемия 2009-2010 гг. оказалась значительно «мягче» прогнозируемой, вирус гриппа А (H1N1) Калифорния/04/2009 отличался избирательностью поражения возрастных группе от 0 до 14 лет и от 14 до 44 лет, приводя к максимальному количеству летальных исходов во второй группе, поражая наиболее трудоспособный контингент (рис.2). Такая ситуация многими специалистами связывалась с отсутствием какой-либо иммунной памяти в этих возрастных группах к данному вируса.

В группе от 14 до 44 лет также имелись наиболее уязвимые контингенты, среди которых выделялись беременные, люди, склонные к ожирению, имеющие сопутствующие заболевания внутренних органов. Так, например, в 7-10% случаев госпитализации пациентами являлись женщины на 2 или 3

триместре беременности. Вероятность того, что беременным женщинам потребуется проведение интенсивной терапии в 10 раз превышала аналогичный показатель среди общего населения.

Инфекции, вызванные другими подтипами вируса гриппа типа А (H5N1, H7N9, H7N2, H7N3, H9N2, H7N7 и др.), а также штаммами вируса H3N2sw (свиного происхождения) относятся к зоонозам. Эти вирусы способны передаваться от птиц или животных (в основном, свиней) к человеку, вызывая как тяжелые, так и легкие случаи заболевания. Наиболее высокопатогенными для человека являются вирусы птичьего гриппа H5N1, H7N9. Течение заболевания часто сопровождается развитием вирусной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома взрослых, а летальность превышает 50%.

**Патогенез**

Входными воротами для вирусов гриппа является эпителий дыхательных путей. где имеется целый ряд факторов местной неспецифической резистентности. К ним относятся: вязкие свойства слизи, цилиндрический мерцательный эпителий, макрофаги, захватывающие вирус, секреторный IgA, интерферон, лизоцим, лектины С-типа и др., опсонизирующие вирус, связываясь с углеводами его оболочки.

Переохлаждение, хронические соматические заболевания, стресс, переутомление способствуют снижению выработки различных компонентов неспецифической защиты и, в целом, ослаблению защитных свойств местных факторов неспецифической резистентности.

*Наглядным примером тому может являться переохлажнение, приводящее к спазму сосудов нижних конечностей и рефлекторному спазму сосудов верхних дыхательных путей, приводящее к снижению выработки секреторного IgA, интерферона, лизоцима.*

Главной мишенью вируса являются клетки цилиндрического реснитчатого эпителия.

C помощью гемагглютинина вирус присоединяется к поверхностному рецептору клетки и далее проникает в нее. Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия верхних дыхательных путей (ВДП), а в некоторых случаях и нижних, вирусы вызывают их дегенеративные изменения, используя хозяйские клетки для построения новых вирусных частиц. На этапе выхода новых вирионов их клетки другой поверхностный антиген вируса гриппа – нейраминидаза – расщепляет межрецепторную связь между поверхностными рецепторами клетки организма-хозяина и гемагглютинином вируса, в результате вирусы гриппа продолжают распространяться по дыхательным путям, вызывая инфицирование новых клеток. Этому процессу может противодействовать высокоактивный секрет слизистых желез, способный неспецифически ингибировать гемагглютинирующую и инфекционную активность вируса гриппа. Погибшие клетки отрываются и захватываются макрофагами, а также удаляются с секретом дыхательных путей. В подслизистом слое в результате высвобождения биологически активных веществ (гистамин, серотонин, кинины, простагландины) возникает реакция сосудов, форменных элементов крови, образование мелких тромбов и кровоизлияний, диапедез мононуклеаров и нейтрофилов, отек, местные нарушения метаболизма, сдвиг рН среды в кислую сторону. При этом патологический воспалительный процесс наиболее выражен в трахее и бронхах. В результате воспаления в слизистом и подслизистом слое разрушается естественный защитный барьера, вирус проникает в сосудистую сеть и далее – в кровь, т.е. развивается виремия. Клинически это проявлямиется симптома общей интоксикации и лихорадкой.

Симптомы интоксикации являются следствием резорбции токсичных субстанций вирусов, продуктов нарушенного обмена веществ, что прямо или опосредованно влияет на органы и системы. Вирус обладает токсическим действием на сосудистую систему, значительно повышая проницаемость и ломкость сосудов, что в комплексе с расстройствами микроциркуляции может приводить к развитию геморрагического синдрома. В возникновении циркуляторных расстройств, кроме прямого действия на сосудистую стенку, большое значение имеет нейротропность вируса. Характерны фазовые повреждения вегетативной нервной системы, касающиеся двух ее частей (симпатической и парасимпатической): гипертензия сменяется гипотензией, тахикардия — брадикардией, повышается секреция слизи в дыхательных путях, появляется потливость.

При гриппе в ответ на инфицирование развиваются ранние цитокиновые реакции (РЦР) как наиболее быстрый ответ на вирус, как на внутриклеточного паразита, когда вирус сам включает систему интерферона (ИФН), играя роль природного индуктора. РЦР проявляются в виде продукции каскада ранних цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкинов (IL) 1b, 6, 10 и 15, а также трансформирующего фактора роста (TGF)), активацией CD4+ и CD8+ Е-клеток с последующим развитием специфического, опосредствованного Т- и В-клеточного иммунитета. Развивается лейкопения, лимфаденопатия.

Интерфероны также активируют естественные киллеры (ЕК) и цитотоксические лимфоциты, посредством которых удаляется инфицированный материал.

Основу специфического местного иммунитета составляет секреторный IgA. В его синтезе принимают участие клетки реснитчатого эпителия, макрофаги, Т-лимфоциты, клетки секреторного эпителия. Секреторные IgA связывают вирус и препятствуют его выходу из организма в активной форме, что ограничивает циркуляцию вируса среди людей.

При первой встрече с вирусом через 3-5 дней образуются антитела класса IgM. Иммунные механизмы при первичной встрече с вирусом запоминаются организмом в виде информации, заложенной в клетки памяти (иммунологическая память), и при повторной встрече с вирусом той же антигенной разновидности иммунные реакции протекают быстрее и более эффективно.

Повышение их содержания свидетельствует об остроте инфекционного процесса. Высокое содержание Ig в крови является показателем устойчивости организма к инфекции.

В данное время не исключается возможность длительной персистенции вируса гриппа в ЦНС по типу медленной инфекции с развитием впоследствии такого патологического состояния, как паркинсонизм. Установлено, что в 50% случаев антиген вируса гриппа сохраняется в периферических лимфоидных клетках и в крови до 120-200 и более дней.

При гриппе роль антигена могут играть не только структура вируса, но и измененные вирусом структуры клеток, и уже к ним синтезируются антитела, с которыми начинают вступать во взаимодействие нормальные клетки, в результате чего возникает угроза развития аутоиммунных реакций (например, аутоиммунного гломерулонефрита).

Изменения во внутренних органах однотипны, обусловлены генерализованной вазодилятациеи. При массивной виремии, которая быстро развивается в первые часы болезни, может возникнуть инфекционно-токсический шок с развитием сердечно-сосудистой недостаточности. В его основе лежат несколько факторов: сосудистый (непосредственное действие вируса на сосуды с повышением их проницаемости, вазодилятациеи), геморрагический синдром с повреждением надпочечников и дефицитом гормонов, нарушение функции миокарда. У таких больных смерть может наступить в ближайшие часы от начала заболевания.

В результате токсического повреждения сосудистого аппарата ЦНС наступает гиперсекреция спинномозговой жидкости, нарушается ликвородинамика, что приводит к повышению внутричерепного давления, может наступить отек мозга. Чаще все-таки повреждаются мягкие мозговые оболочки, сосудистое сплетение, где можно выявить антигены вируса гриппа.

Инфекционно-алергический процесс после перенесенной гриппозной инфекции может возникнуть также в эндокарде. Изменения в миокарде, определенные на ЭКГ как миокардиодистрофия, обусловлены токсикозом и циркуляторными расстройствами.

В патогенезе отека легких имеют значение много факторов: нарушения гемодинамики, связанные с токсикозом, воспалительные процессы в бронхах и легких, снижение сократительной функции левого желудочка, что чаще развивается у лиц с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Необходимо подчеркнуть, что начальные стадии отека легких, на которых повреждается интерстициальная ткань, определяются лишь рентгенологически в виде нерезких, расплывчатых теней, которые сливаются и распространяются от корней к периферии легочных полей.

Вирусы гриппа А/Н1N1/2009, птичьего гриппа (H5N1, H7N9 и др.) могут размножаться в эпителии не только верхних дыхательных путей, обуславливая проявления катарального синдрома, но также и нижних, вызывая повреждения альвеоцитов I и II типа и приводя к развитию тяжелой вирусной интерстициальной пневмонии. В ряде случаев вирус способен также размножаться в эндотелии кровеносных сосудов, что может приводить как повышению проницаемости сосудов легких и развитию отека легких и геморрагического синдрома, так и к гиалинозу сосудов мембран легких. Повреждение альвеоцитов, нарущение синтеза сурфактанта, гиалиноз сосудов мембран легких ведет к нередкому сочетанию вирусной пневмонии и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) легких, обуславливая развитие острой дыхательной недостаточности. Диарея, наблюдающаяся примерно у 20% больных гриппом А/Н1N1/2009 может свидетельствовать и о способности некоторых вирусов типа А размножаться в эпителиальных клетках слизистой оболочки кишечника, приобретенной в результате реассортации с вирусами гриппа птиц.

Воспалительный процесс в дыхательных путях приводит к подавлению иммунитета, а при внедрении вторичной бактериальной флоры через некротизированную поверхность слизистой оболочки дыхательных путей могут возникнуть различные бактериальные осложнения вызванные Str. pneumoniae, S. aureus.

Длительный постинфекционный иммунитет обеспечивают клеточные механизмы (Т- и В-лимфоциты), в том числе местные, во входных воротах возбудителя инфекции. Существует четко выраженная корреляция невосприимчивости к гриппу с концентрацией антител в крови (в основном IgG) и в секрете дыхательных путей (IgA). Однако в частных случаях гриппом могут заболеть люди с высоким исходным уровнем гуморального иммунитета и не заболевают инфицированные лица с низким начальным титром антител. Такие примеры подчеркивают сложность и многогранность иммунной защиты организма, где роль отдельных факторов интегрирована в общем результате.

Между специфическими механизмами противогриппозного иммунитета существует распределение защитных функций:

* секреторные антитела (IgA), которые подавляют репродукцию вируса во входных воротах инфекции, обеспечивают противоэпидемическую защиту, направленную на ограничение диссеминации и передачи возбудителя от инфицированных лиц здоровому окружению; в связи с широким диапазоном нейтрализующего эффекта секреторные антитела способны подавлять любые антигенные варианты вируса гриппа А в пределах своего подтипа;
* сывороточные антитела нейтрализуют токсичные продукты вируса и регулируют клиническую тяжесть болезни;
* клеточно-обусловленные факторы иммунитета устраняют резервуар вируса в инфицированных клетках, малодоступных влиянию антител.

Повторное заболевание гриппом обусловлено высокой изменчивостью вируса гриппа и формированием иммунитета только к конкретному штамму, что и объясняет необходимость ежегодной вакцинации.

**Клинические проявления**

**Симптомы и течение.** Инкубационный период продолжается от 12 до 48 ч. Обычно грипп начинается остро, в большинстве случаев с озноба или познабливания. Температура тела уже в первые сутки достигает максимального уровня (38-40°С). Клиническая картина проявляется симптомами общей интоксикации и признаками поражения респираторного тракта. Одновременно с лихорадкой появляется общая слабость, разбитость, адинамия, повышенная потливость, боли в мышцах, сильная головная боль с характерной локализацией в лобной области и надбровных дугах. Появляются болевые ощущения в глазных яблоках, усиливающиеся при движении глаз или при надавливании на них, светобоязнь, слезотечение. Характерными проявлениями поражения дыхательных путей являются: першение в горле, сухой кашель, саднящие боля за грудиной (по ходу трахеи), заложенность носа, осиплый голос.

При объективном обследовании отмечается гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер, влажный блеск глаз, повышенное потоотделение. В дальнейшем может появиться герпетическая сыпь на губах и около носа. Имеется гиперемия и своеобразная зернистость слизистой оболочки ротоглотки. Со стороны органов дыхания выявляются признаки ринита, фарингита, ларингита. Особенно характерно поражение трахеи, более выраженное по сравнению с другими отделами респираторного тракта. Бронхит возникает значительно реже. Помимо общетокcических симптомов на высоте болезни могут появиться нерезко выраженные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского), которые исчезают через 1-2 дня. В цереброспинальной жидкости патологических изменений не обнаруживается. Картина крови при неосложненном гриппе характеризуется лейкопенией или нормоцитозом, нейтропенией, эозинопенией, относительным лимфомоноцитозом. СОЭ не увеличена.

В зависимости от уровня интоксикации и выраженности катарального синдрома грипп может протекать в легкой, среднетяжелой, тяжелой и очень тяжелой форме.

Для легкой формы гриппа характерно повышение температуры тела не более 38°С, умеренная головная боль и катаральные явления. Пульс менее 90 уд/мин. Систолическое артериальное давление 115-120 мм рт. ст. Частота дыхания менее 20 в 1 мин.

При среднетяжелой форме температура тела обычно находится в пределах 38,1-40°С. Умеренно выраженный синдром общей интоксикации. Пульс 90-120 уд/мин. Систолическое артериальное давление менее 110 мм рт.ст. Частота дыхания 20-24 в 1 мин. Сухой мучительный кашель с болями за грудиной.

Тяжелая форма гриппа характеризуется острейшим началом, высокой (более 40°) и более длительной лихорадкой с резко выраженными симптомами интоксикации (сильной головной болью, ломотой во всем теле, бессонницей, бредом, анорексией, тошнотой, рвотой, менингиальными симптомами, иногда энцефалитическим синдромом). Пульс более 120 уд/мин, слабого наполнения, нередко аритмичен. Систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст. Тоны сердца глухие. Частота дыхания более 24 в 1 мин. Болезненный, мучительный кашель, боли за грудиной.

Очень тяжелые формы гриппа встречаются редко, характеризуются молниеносным течением с бурно развивающимися симптомами интоксикации, без катаральных явлений и заканчиваются в большинстве случаев летально. Вариантом молниеносной формы может быть стремительное развитие геморрагического токсического отека легких  ОРДС и летальный исход от паренхиматозной дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности в случае несвоевременного оказания неотложной и специализированной врачебной помощи.

Во время эпидемических вспышек грипп протекает более тяжело с преобладанием типичных форм заболевания. В межэпидемическое время чаще наблюдаются легкие и атипичные формы гриппа, когда явления интоксикации выражены слабо, а температура тела либо остается нормальной (афебрильная форма гриппа), либо повышается не более 38°С.

Грипп у детей отличается от заболевания у взрослых более тяжелым течением процесса, более частым развитием осложнений, снижает реактивность детского организма и отягощает течение других болезней. Нарушение общего состояния, лихорадочная реакция и поражения верхних дыхательных путей более выражены и продолжительны, достигая нередко 5-8 дней. У новорожденных детей и детей раннего возраста часто наблюдаются менее типичные по сравнению с взрослыми и детьми старшего возраста симптомы гриппа, такие как апноэ, низкая температура, учащенное дыхание, цианоз, чрезмерная сонливость, заторможенность, отсутствие аппетита и дегидратация. Такие симптомы являются неспецифичными, и диагноз невозможно поставить, основываясь только на этих признаках.

Особенностями течения гриппа у лиц пожилого и старческого возраста являются более длительно растянутые во времени все периоды течения болезни, более тяжелое течение с частыми осложнениями. У лиц этой возрастной группы отмечается более постепенное развитие заболевания и на первый план у них выступают нарушения сердечно-сосудистой системы (одышка, цианоз носогубного треугольника и слизистых оболочек, акроцианоз на фоне тахикардии и резкого снижения артериального давления). Явления общей интоксикации у них менее выражены и в клинической картине отступают на второй план. Продолжительность лихорадочного периода достигает 8-9 дней, температура снижается медленно, длительно оставаясь субфебрильной.

Продолжительность заболевания неосложненным гриппом в целом у лиц пожилого возраста больше в 1,5 раза по сравнению с молодыми больными и составляет 1-1,5 нед. Грипп у пожилых и стариков осложняется пневмонией в 2 раза чаще, чем у лиц молодого и среднего возраста.

**Осложнения.** Ни при одном инфекционном заболевании раннее

выявление осложнений не представляет столько диагностических трудностей, как при гриппе. Осложнения гриппозной инфекции отличаются большой частотой (10-15% от всех заболевших гриппом). В их клиническом многообразии ведущее положение (80-90%) занимают острые вирусно-бактериальные пневмонии, которые выявлялись до 10% от всех заболевших и примерно у половины госпитализированных больных гриппом, преимущественно тяжелой и среднетяжелой формами. Второе по частоте место занимают осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы); реже - пиелонефриты, пиелоциститы, холангиты и др.

Пневмония, осложняющая течение гриппа, может развиться в любом периоде заболевания, однако у лиц молодого возраста в 60% случаев преобладают ранние пневмонии, возникающие на 1-5-й день от начала заболевания, обычно при выраженном катаральном синдроме и общей интоксикации, что значительно затрудняет своевременную диагностику этих осложнений.

В типичных случаях течение осложненного пневмонией гриппа характеризуется длительной лихорадкой (более 5 дней) или возникновением второй температурной волны после кратковременной нормализации температуры тела. В течение заболевания гриппом нет положительной динамики как в состоянии, так и самочувствии больного. Сохраняется выраженная слабость, потливость, ознобы, одышка. Присоединяется кашель с отделением слизисто-гнойной или кровянистой мокроты. При аускультации мелкопузырчатые влажные хрипы, крепитация. У большинства больных в крови - лейкоцитоз, повышенная СОЭ.

В ряде случаев как вирусная, так и бактериальная пневмония может осложниться развитием ОРДС, при диагностировании которого рекомендуется руководствоваться Берлинскими критериями ОРДС 2012 года.

**4 клинических критерия Берлинского определения ОРДС** (JAMA, 2012):

1) острое начало - менее 1 недели от момента появления первых клинических симптомов инфекции или появление новых или усиление существовавших до этого симптомов поражения ВДП;

2) дыхательная недостаточность не может быть полностью объяснена сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью;

1. Нарушение оксигенации, которое определяется по степени выраженности гипоксемии (см. табл.1)
2. Двусторонние затемнения на рентгенограмме ОГК (или по данным КТ), которые нельзя полностью объяснить выпотом, ателектазом (коллапсом) легкого или его долей или узелковыми образованиями.

*Следует иметь ввиду, что у больных с ОРДС одновременно могут развиваться сепсис, обусловленный вторичной бактериальной инфекцией.*

*Поэтому, одонвременно с диагностикой ОРДС необходимо помнить о признаках синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), которые в этот период заболевания могут выявляться у пациента. К нему относят:*

* *Температура >38oC или <36oC*
* *ЧСС > 90/мин*
* *ЧД > 20/мин*
* *Лейкоциты >12,000 или <4000/мм3 или >10% палочкоядерных форм.*

*При ССВО должны выявляться как минимум 2 из вышеуказанных признака.*

Таблица 1

Степени ОРДС, основанные на выраженности гипоксемии

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **SpO2/FiO2** | **PaO2/FiO2** | **Степень гипоксемии** |
| 200<x≤300 | 235<x≤ 315 | Легкий ОРДС |
| 100<x≤200 | x≤ 235 | ОРДС средней тяжести |
| x≤ 100 |  | Тяжелый ОРДС |
| SpO2 – сатурация, FiO2 – % во вдыхаемой смеси, PaO2 – парциальное давление кислорода крови | | |

У подавляющего большинства больных симптомы заболевания, вызванного вирусом гриппа А (H1N1)Калифорния/04/2009, не имеют каких-либо принципиальных клинических отличий от таковых при сезонном гриппе. У отдельных пациентов в первые 2-4 суток заболевания отмечалось развитие вирусной пневмонии и ОРДС сопровождающегося, как известно, острой дыхательной недостаточностью (рис.3).

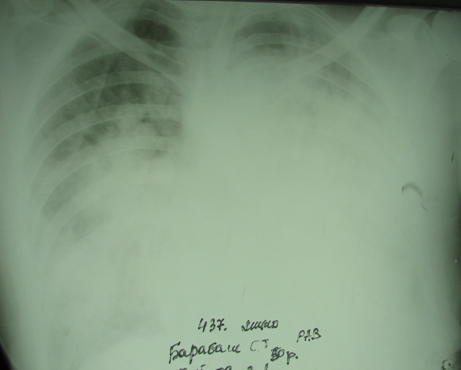


Рис. 3. Рентгенограмма пациента с гриппом А (H1N1), осложненным развитием вирусной пневмонии и ОРДС.

**Факторы риска неблагоприятного течения гриппа**.

Наиболее тяжело грипп, вызванный штаммом вируса H1N1, может протекать у:

* детей грудного и раннего возраста, особенно у новорожденных;
* беременных;
* лиц, страдающие хроническими заболеваниями легких и сердечно-сосудистой системы;
* людей с нарушениями обмена веществ, в том числе и ожирением;
* лиц, страдающих хроническими заболеваниями почек и печени, некоторыми неврологическими состояниями (нервно-мышечными, нейрокогнитивными состояниями, эпилепсией, перинатальными поражениями нервной системы), гемоглобинопатиями или иммунодепрессией на фоне ВИЧ‑инфекции, злокачественными новообразованиями, получающих лучевую и химиотерапию;
* детей с хроническими оппортунистическими внутриутробными и приобретенными инфекциями.

# В клинике гриппа рекомендуется ориентироваться на неосложненное и осложненное течение заболевания. Эти определения служат ориентиром для приоритезации пациентов в отношении назначения противовирусных препаратов и необходимости госпитализации, особенно в условиях ограниченного коечного фонда.

# Неосложненное течение

При неосложненном течении заболевания у пациентов могут наблюдаться нижеперечисленные симптомы:

* лихорадка,
* интоксикация (головная боль, мышечные боли, общее недомогание),
* катаральные симптомы (кашель, боли в горле, насморк и др),
* симптомы поражения ЖКТ (рвота и/или диарея) преимущественно у детей, но без признаков обезвоживания

Важно! У пациентов могут отмечаться как некоторые, так и все из вышеперечисленных симптомов. Жалобы на затрудненное дыхание и одышку, свидетельствующие о развитии дыхательной недостаточности, отсутствуют.

При **осложненном течении**, наряду с вышеперечисленными симптомами, наблюдаются:

* клинические (диспноэ, тахипное) и / или рентгенологические признаки поражения нижних отделов дыхательных путей (инфильтрация ткани легких), гипоксемия (определенная посредством пульсоксиметрии);
* поражение ЦНС (энцефалопатия, энцефалит);
* выраженное обезвоживание организма;
* вторичные осложнения (почечная недостаточность, полиорганная недостаточность и токсико-инфекционный шок);
* реактивация хронических оппортунистических инфекций у детей.

Другие осложнения могут включать:

* поражение опорно-двигательного аппарата (рабдомиолиз) и сердечно-сосудистой системы (миокардит);
* обострение хронических болезней, включая бронхиальную астму, хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую печеночную или почечную недостаточность, диабет, заболевания ССС;
* любые другие состояния, требующие госпитализации по клиническим показаниям.

Первоначально неосложненное течение заболевания у некоторых пациентов прогрессирует. Ухудшение состояние может произойти быстро (в течение 24 часов). Ниже приведены некоторые из показателей прогрессирования, требующие срочного пересмотра тактики ведения пациента.

**Признаки, свидетельствующие о прогрессировании заболевания:**

●симптомы гипоксии или сердечно-легочной недостаточности:

- одышка (при физической нагрузке или в состоянии покоя), затруднение дыхания, цианоз, примесь крови в мокроте, боль в груди, низкое АД;

●гипоксемия по показаниям пульсоксиметрии;

●симптомы и признаки, свидетельствующие о поражении ЦНС:

- изменение психического статуса: потеря сознания, сонливость, или заторможенность; клонические или тонические судороги, спутанность сознания, сильная слабость или паралич;

●фактические данные, свидетельствующие о продолжающейся репликации вируса или присоединении вторичных бактериальных инфекций на основе лабораторных исследований или клинических симптомов (например, сохраняющаяся высокая лихорадка в течение 3 дней);

● выраженное обезвоживание;

●головокружение, снижение диуреза, вялость, заторможенность.

**Симптомы заболевания у детей, наличие которых свидетельствует о тяжелом течении заболевания и необходимости госпитализации:**

● постоянная лихорадка (> 48 часов),

● постоянный кашель с развитием одышки или затрудненного дыхания,

● цианоз,

● вялость, нарушение сознания, психомоторное возбуждение,

● рвота, диарея, отказ принимать пищу,

● повторный подъем лихорадки и появление симптомов поражения верхних дыхательных путей после периода улучшения состояния.

# Всех пациентов с гриппом госпитализировать нецелесообразно, так как у подавляющего большинства больных, как уже указывалось ранее, грипп протекает в неосложненной форме, и они могут проходить лечение амбулаторно. Тем не менее, в ряде случаев, при наличии определенных кинических признаков, свидетельствующих о возможной угрозе для жизни пациента, госпитализация является обязательной.

# В связи с этим ниже приводятся разработанные ВОЗ показания к госпитализации пациентов с подозрением на грипп и другими ОРЗ в условиях ограниченного коечного фонда.

# I. Госпитализации подлежат пациенты с:

- неосложненным течением заболевания без факторов риска или с наличием таковых, если состояние пациентов в течение 72 часов (у детей – в течение 48 часов) ухудшилось или осталось без изменений;

- пневмонией, протекающей в среднетяжелой форме, при отсутствии факторов риска, если в течение 72 часов их состояние ухудшилось или осталось без изменений;

- со среднетяжелой формой пневмонии, если у них имеются факторы риска;

- тяжелым течением пневмонии.

II. Госпитализации подлежат дети с:

- с тяжелыми неосложненными формами гриппа;

- с осложненными формами гриппа.

III. Госпитализация не показана пациентам с:

- неосложненным течением заболевания, не имеющим факторов риска или с наличием таковых;

- пневмонией, протекающей в среднетяжелой форме, у пациентов, не имеющих факторов риска.

При отсутствии дефицита коечного фонда госпитализации подлежат все пациенты с пневмонией, вне зависимости от степени тяжести.

Пациентов, проходящих амбулаторное лечение, необходимо проинформировать, что в случае ухудшения состояния, они немедленно должны связаться с лечащим врачом. В свою очередь, врачу, лечащего пациента на дому, целесообразно ежедневно активно связываться с больным вплоть до момента улучшения его состояния.

**Дифференциальная диагностика гриппа.** В первую очередь дифференциальную диагностику гриппа следует проводить с другими ОРВИ: аденовирусной, риновирусной, респираторно-синцитиальной инфекциями, парагриппом, а также новыми респираторными инфекциями: метапневмовирусной, бокавирусной и коронавирусной. Для всех этих заболеваний типично развитие катарального синдрома – т.е. поражения двух и более смежныхотделов верхних дыхательных путей. И, хотя для каждой из этих инфекций есть характерные особеннности поражения различных отделов респираторного тракта, однозначно судить о том, какая конкретно это нозология лишь только после проведения лабораторных исследований. Целый ряд других вирусных заболеваний, не относящихся к ОРВИ, могут начинаться с симптомов поражения респираторного тракта: корь, инфекционный мононуклеоз, цитомегаловирусная инфекция, гепатит А. Бактериальные инфекции: менингококковая инфекция, протекающая в виде менингококового назофарингита, также имеет клинические симптомы, сходные с гриппом. В связи с этим, всегда у больных с симптомами поражения верхних дыхательных путей необходимо проверять менингиальные симптомы. Другие заболевания бактериальной природы, такие как

кишечный иерсиниоз, псевдотубекулез, микоплазмоз, дифтерия (1-е сутки) в некоторых случаях тоже следует дифференцировать с гриппом и другими ОРВИ. Появление симптомов и лабораторных признаков поражения органов и систем, не свойственных гриппу, позволяют в ряде случаев исключить это заболевания. Во всех остальных случаях окончательное заключение можно вынести только после проведения лабораторных диагностических тестов. Не следует также забывать, что у больного могут быть сопутствующие заболевание, вносящие дополнительные патологические клинические и лабораторные симптомы в общую картину заболевания.

**Лабораторная диагностика**

Чаще всего в настоящее время для подтверждения диагноза используют метод полимеразно-цепной реакции с обратной транскрипцией (RT-PCR), его чувствительность 86-100%. С помощью ПЦР можно идентифицировать различные штаммы вирусов гриппа А, В и С в течение 6-8 часов.

Забор материала для исследования осуществляется из верхних отделов респираторного тракта (используют комбинацию 2-х видов клинического материала - мазки из носа или носоглотки и ротоглотки), при наличии симптомов поражения нижних отделов дыхательных путей более информативным является исследование аспиратов из трахеи и бронхов.

Если первоначальные тесты отрицательные, их следует повторить в течение следующих 48‑72 часов у пациентов с высокой степенью вероятности инфицирования на основании клинических или эпидемиологических данных.

В настоящее время для скринингового обследования пациентов с гриппоподобными симптомами во многих странах используются так называемые быстрые (rapid) тесты, основанные на методе иммунохроматографии. Они позволяют в течение нескольких минут отдифференцировать грипп от других заболеваний, протекающих со сходной клинической симптоматикой. Эти тесты отличаются переменной чувствительностью (10% -70%), поэтому многие случаи гриппа могут остаться нераспознанными. В настоящее время в России эти тесты не используют.

Метод иммунофлюоресценции, основанный на связывании антигена с антителом, конъюгированным с флуоресцентной меткой в настоящее время используется относительно редко. Этот метод имеет умеренную чувствительность и высокая специфичность. Биологическим материалом для этого метода также служат мазки со слизистой оболочки носоглотки.

Метод парных сывороток для гриппа имеет в большей степени ретроспективное значение. Используются реакция связывания комплемента, реакция нейтрализации и реакция торможения гемагглютинации. При гриппе парные сыворотки берут с интервалом 7-15 дней, диагностическим является повышение титров антител в 4 раза. В период эпидемического подъема при выраженной клинической картине гриппа диагностическое значение имеет двукратное увеличение титра антител.

**Инфекционный контроль в ЛПУ**

# Пути передачи пандемического штамма вируса гриппа А (H1N1) Калифорния/04/2009 аналогичны путям передачи сезонных вирусов гриппа A и B. При оказании медицинской помощи пациентам необходимо соблюдать меры инфекционного контроля - стандартные и меры по передаче инфекции воздушно-капельным путем (гигиена рук, одноразовые хирургические маски из нетканого материала). Аналогичные правила следует соблюдать врачу и лицам, ухаживающим за пациентом, в случае амбулаторного лечения больного. Пациентам необходимо рекомендовать соблюдение респираторного этикета.

Во время выполнения процедур, связанных с высоким риском образования аэрозолей (например, бронхоскопия, интубация, аспирация из дыхательных путей и др.), нужно использовать аэрозольный респиратор (N95, FFP2 или эквивалентный), защитные щитки  для глаз или  специальные очки,  перчатки  и проводить такую процедуру в помещении с естественной или принудительной вентиляцией, рис.4.



Рис.4. Респиратор N95

Следует придерживаться принципов когортной изоляции больных. Продолжительность изоляционных мер предосторожности для госпитализированных больных с симптомами гриппа должна составлять 7 дней после начала заболевания или 24 часа после нормализации температуры и исчезновения катаральных симптомов - в зависимости от того, что продолжается дольше. В случае развития осложнений (например, пневмонии) меры контроля должны применяться в течение острой стадии заболевания (то есть до тех пор, пока клиническое состояние больного не улучшится). Особое внимание необходимо при оказании помощи больным с пониженным иммунитетом, которые могут распространять вирус более длительное время и также сами подвергаются более высокому риску развития резистентности к противовирусным препаратам.

**ЛЕЧЕНИЕ**

**Противовирусная терапия**

**Ингибиторы нейраминидазы**

Признанными во всем мире и рекомендованными ВОЗ противовирусными препаратами, предназначенными для лечения гриппа являются ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа, к которым относят озельтамивир (Тамифлю®) и занамивира (Реленза®). Следует отметить, что эти препараты эффективны только в отношении вирусов гриппа и не действуют на вирусы других ОРВИ.

Наибольшей эффективностью противовирусная терапия обладает в первые 48 часов от момента начала заболевания. Поэтому, в идеальном варианте ее необходимо начинать всем больным на ранней стадии заболевания, после появления первых симптомов, не дожидаясь лабораторного подтверждения диагноза. Основанием для начала лечения должна служить клиническая картина заболевания и, в ряде случаев, показатели активности гриппа на территории проживания.

Противовирусную терапию можно использовать на любой стадии активной болезни, когда предполагается или лабораторно подтверждена возможность репликации текущей вирусной инфекции. Раннее начало применения противовирусных средств улучшает результаты лечения.

Показания к назначению ингибиторов нейраминидазы в условиях пандемии при ограниченных возможностях:

* тяжелое или прогрессирующее течение заболевания с развитием осложненных форм;
* неосложненная форма гриппа с наличием вышеперечисленных факторов риска.

У пациентов с неосложненной формой заболевания, не имеющих факторов риска по развитию осложнений, терапия ингибиторами нейраминидазы не является строго показанной, но тем не менее, также может быть рекомендована.

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

После пандемии 2009-2010 гг. показания к назначению ингибиторов нейраминидазы были расширены. Их стали назначать беременным по жизненным показаниям согласно рекомендациям ВОЗ). Кроме того, озельтамивир можно назначать детям до года, включая новорожденных.

Озельтамивир

Детям старше 12 лет и взрослым озельтамивир назначается в капсулах по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

При тяжелом и прогрессирующем течении заболевания, не отвечающем на терапию стандартными дозами озельтамивира, показано назначение двойной дозы озельтамивира (150 мг 2 раза в день), продолжительность терапии может быть продлена до 10 дней. В стандартных дозировках отрицательное влияние озельтамимира на плод не установлено. Влияние двойной дозы препарата на плод не изучено. Беременным женщинам двойные дозы препарата могут быть назначены по жизненным показаниям.

Озельтамивир - детям старше 12 лет и взрослым озельтамивир назначается в капсулах по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

При тяжелом и прогрессирующем течении заболевания, не отвечающем на терапию стандартными дозами озельтамивира, показано назначение двойной дозы озельтамивира (150 мг 2 раза в день) продолжительность терапии может быть продлена до 10 дней.

Детям от 1 до 12 лет доза озельтамивира зависит от веса ребенка и назначается в виде суспензии (табл.2).

В случае отсутствия суспензии возможно приготовление его ex tempore, используя для приготовления необходимой дозировки препарат, содержащийся в капсуле.

В период пандемии гриппа озельтамивир показан детям младше 12 месяцев. Дозы зависят от возраста ребенка (табл.3).

Таблица 2

Рекомендуемые дозы озельтамивира (суспензия) для детей от 1 -12 лет для лечения гриппа:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Масса тела | Доза, которая рекомендована для приема в течение 5 дней | Количество суспензии озельтамивира на одну дозу |
| ≤15 кг | 30 мг дважды в сутки | 2 мл |
| > 15 до 23 кг | 45 мг дважды в сутки | 3 мл |
| ≥23 до 40 кг | 60 мг дважды в сутки | 4 мл |
| > 40 кг | 75 мг дважды в сутки | - |

Таблица 3

Дозы озельтамивира для детей младше 12-ти месяцев

|  |  |
| --- | --- |
| Возраст ребенка | Рекомендованные дозы в течение  5-дневного курса |
| > 3 месяцев до 12 месяцев | 3 мг/кг дважды в день |
| > 1 месяца до 3 месяцев | 2.5 мг/кг дважды в день |
| 0 до 1 месяца | 2 мг/кг дважды в день |

Занамивир

Занамивир показан для лечения гриппа у детей старше 5 лет и взрослых. Рекомендуемая дозировка для этих пациентов – по 2 ингаляции (2 х 5 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней. Занамивир в форме порошка для вдыхания не следует принимать путем его распыления (через небулайзер) ввиду присутствия лактозы, которая может отрицательно влиять на эффективность ИВЛ.

Поскольку все выделенные до настоящего времени изоляты вируса гриппа А (H1N1), резистентные к озельтамивиру, оставались чувствительными к занамивиру, данный препарат остается альтернативой для всех пациентов с тяжелым течением заболевания. Более предпочтительным, по сравнению с озельтамивиром, является его назначение беременным женщинам ввиду отсутствия системного действия.

При неосложненном течении гриппа у взрослых пациентов, не имеющих факторов риска по развитию осложнений (или в случае отсутствия в наличии ингибиторов нейраминидазы), помимо их можно использовать другие препараты, обладающие либо прямым либо опосредованным (индукторы интерферона) действием на вирусы гриппа и других ОРВИ. Следует отметить, что доказательная база эффективности ниже изложенных препаратов недостаточна. Клинические исследования проводились лишь на территории одной страны фармкомпаниями-производителями.

**К препаратам прямого противовирусного действия относятся Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентадионовой кислоты) и Арбидол® (умифеновир)**

**Ингавирин.** Механизм противовирусного действияингавирина основан на задержке миграции вновь синтезированных нуклеопротеинов вируса из цитоплазмы в ядро и увеличении количества и активности интерфероновых рецепторов на инфицированной клетке.Схема приема: 90 мг (1 табл.) 1 раз в день в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2 дня от начала заболевания) или

**Арбидол**. Этот препарат относится к ингибиторам фузии, механизм его действия основан на взаимодействии с гемагглютинином и препятствии слияния вируса с липидной оболочкой клетки хозяина. Схема приема: 4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов (суточная доза 800 мг) в течение 7-10 дней.

**К препаратам опосредованного действия на вирусы гриппа и ОРВИ относят ряд иммуномодуляторов, краткое описание которых приводится ниже.**

**Эргоферон** представляет собой релиз-активные антитела к к гамма-интерферону, CD4+ и гистамину. Его назначают по следующей схеме: В 1-е сутки лечения 8 таблеток (в первые 2 часа по 1 таблетке каждые 30 минут, затем, в оставшееся время, еще 3 раза через равные промежутки), со 2-х по 5-е сутки препарат принимают 3 раза в день. Длительность лечения 5 суток.

**Кагоцел** является индуктором синтеза так называемого позднего интерферона, являющегося смесью альфа- и [бета-интерферонов](http://health.mail.ru/drug/interferon_beta/). Для лечения гриппа и  ОРВИ применяется 4-х дневный курс: по 2 табл 3 раза в день в первые 2 дня, затем по 1 табл 3 раза в день еще 2 дня.

**Амизон** - ненаркотический анальгетик, содержащий йод, с противовоспалительными, жаропонижающими, интерфероногенными и иммуномодулирующими свойствами. На сайте производителя заявлено также ингибирующее действие этого препарата на гемагглютинин вируса гриппа. Для лечения препарат применяется по 0,5 г (2 таблетки) 3 раза в день 5-7 дней.

Для терапии гриппа и ОРВИ используется также целый ряд других препаратов: «Анаферон», «Виферон», «Амиксин», «Оциллококкцинум» с весьма противоречивыми данными об их эффективности.

**Патогенетическая терапия в продромальный период**

В продромальный период болезни целесообразно местное (интраназальное применение регенерантов и репаранты с иммуномодулирующим эффектом. Наряду с повышением местной неспецифической резистентности и стимуляцией репарации тканей в этом случае также происходит механическое удаление вируса со слизистой оболочки носоглотки. К их числу относится «Деринат», 0,25% р-р (назначают по 2 капле в каждую ноздрю через каждые 1-1, 5 часа; его можно также применять в виде ингаляций 0,25% р-ра или 1,5% р-ра (разведение 1:5 с физ. р-ром), а также «Генферон Лайт Спрей», который назначают по 1 дозе в каждый носовой ход 3 раза в день в течение 5 дней.

В этот период болезни также целесообразно промывание слизистой оболочки носоглотки физиологическим раствором или препаратами на основе морской воды («Квикс», «Аквамарис»).

**Антибактериальная терапия**

Антибиотики назначаются при подозрении на присоединение бактериальной инфекции. Рекомендуется применение комбинаций антибиотиков из следующих групп: ингибитор-защищенные пенициллины или цефалоспорины IІІ-ІV поколения, в сочетании с макролидами (кларитромицин, азитромицин, спиромицин) либо фторхинолоны III-IV поколения (респираторные); при нозокомиальной пневмонии - карбопенемы, гликопептиды ( ванкомицин, тейкопланин), оксазолидиноны (линезолид).

Наиболее оптимально при использовании антибиотиков руководствоваться результатами бактериологических исследований. В этом случае до получения результатов исследования (например, в течение 2–3 дней) следует проводить эмпирическое лечение по схемам для внебольничной пневмонии; после определения возбудителя – лечение по индивидуальной схеме.

При использовании антибактериальной терапии при беременности или женщинами, осуществляющими грудное вскармливание, необходимо убедиться в том, что лечение какой-либо вторичной инфекции является безопасным, то есть следует избегать использования тетрациклинов, хлорамфеникола и фторхинолонов.

**Кислородная терапия**

В ходе приема, сортировки или последующего лечения госпитализированных пациентов необходимо контролировать степень насыщения крови кислородом (сатурацию) с помощью пульсоксиметра (рис.5). При наличии гипоксемии следует производить оксигенацию. При проведении кислородной терапии при пневмонии рекомендуется поддерживать уровень насыщения кислородом выше 90%, у беременных выше 92-95%. (Пациенты с ХОБЛ имеют иной пороговый уровень при гипоксемии. Чрезмерная концентрация кислорода может подавлять активность дыхательного центра и связана с риском ухудшения состояния).



Рис.5. Пульсоксиметр

Если пульсоксиметрия недоступна, необходимо ориентироваться на частоту дыхания в минуту. В детском возрасте учитывается превышение следующих величин частоты дыхания:

младше 2 месяцев ≥60/мин;

2–12 месяцев ≥50/мин;

1–5 лет ≥40/мин;

>5–12 лет ≥30/мин;

≥13 лет ≥20/мин.

Результаты пульсоксиметрии могут быть недостоверны при:

- значительном снижение перфузии периферических тканей (шок, гипотермия, гиповолемия);

- анемии;

- образовании в крови патологического гемоглобина (карбоксигемоглобин, метгемоглобин);

- аритмиях;

- трикуспидальной регургитации

Алгоритм проведения оксигенации:

если cатурация <90% первоначально можно дать пациенту кислород через назальную канюлю (фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO2) - 30-40%), скорость подачи кислорода 2-4 л/мин) и, регулируя скорость подачи смеси (при наличии расходометра), попытаться достичь нормального уровня сатурации (рис.6);

если в течение 5 минут не удается достичь уровня сатурации >90%, необходимо перейти к подаче кислорода с помощью маски (FiO2 от 30 до 50%) и попытаться с помощью изменения скорости подачи смеси от 3 до 6 л/мин (при наличии расходометра) достичь сатурации не менее 90% (рис.6);

3)если в течение 5 минут при подаче кислорода через маску не удается достичь нормальных величин, необходимо использовать маску с резервуаром (рис.6). Эту маску можно применять при централизованной подаче кислорода, использовании баллонного кислорода. В этом случае можно достичь FiO2 от 50 до 75% при скорости подачи смеси от 3 до 6 л/мин и FiO2 от 65 до 90% при скорости подачи смеси от 5 до 9 литров в минуту. При глубокой степени гипоксемии оксигенация проводится через маску с резервуаром (рис.5) с использованием наркозно-дыхательного аппарата или аппарата ИВЛ (FiO2 от 80 до 100%) при скорости подачи смеси от 10 - 15 л/мин, а в некоторых случаях до 30 л/мин (рис.6).

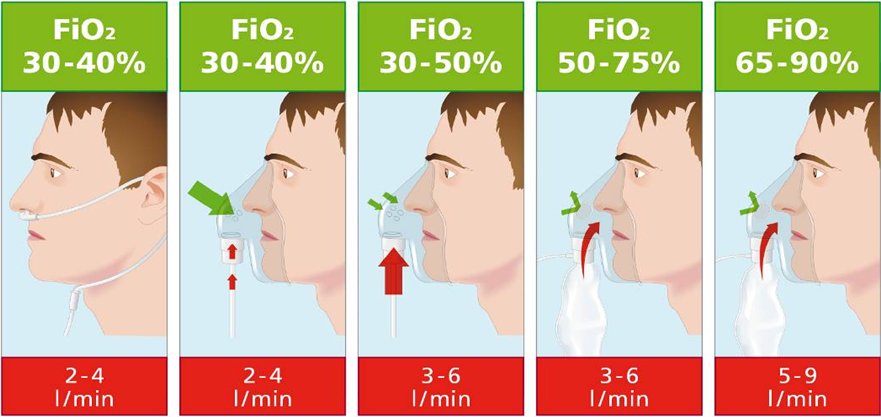


Рис.6. Приблизительные концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO2) у взрослых в зависимости используемого устройства и скорости потока кислорода (л/мин) (по Simon Mardel, 2009)

Важно! Регулируя скорость потока и концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси (при наличии соответствующих возможностей аппаратуры), то есть, проводя титрование кислорода, необходимо достичь его минимальной концентрации, которая бы обеспечивала нормальный уровень сатурации у пациента. Если это достигается только при FiO2 >90-100%, пациенту следует давать высококонцентрированный кислород столько времени, сколько потребуется для достижения и/или поддержания нормального уровня сатурации, который не удается достичь с помощью более низкой концентрации кислорода во вдыхаемой смеси. Считается, что потенциальная токсичность высококонцентрированного кислорода во вдыхаемой смеси при развитии тяжелой гипоксемии значительно меньше последствий кислородного голодания, приводящего к метаболическому ацидозу и полиорганной недостаточности.



Рис. 6. Кислородная маска с резервуаром

Анализ ведения пациентов с вирусной пневмонией и респираторным дистресс-синдромом показывает, что выживаемость пациентов, находящихся на ИВЛ, крайне низкая. Поэтому, прибегать к ИВЛ необходимо только при исчерпании попыток подобрать адекватный режим оксигенации при тяжелой степени гипоксемии. Есть положительные результаты проведения оксигенации кислородом (FiO2 от 90 до 100%) в течение 2-3 дней у пациентов с исходным уровнем сатурации 50-55%. При переводе на пациента на ИВЛ необходимо придерживаться стратегии щадящей механической вентиляции легких с давлением воздуха на вдохе и выдохе не более 6 мл/кг. В условиях отделения интенсивной терапии при проведении оксигенации для более точной корректировки терапии необходимо проводить определение газового состава крови.

При хорошей обеспеченности ресурсами, когда имеются высокоспециализированные технологии интенсивной помощи, отдельным пациентам с рефракторной гипоксемией хороший результат обеспечивают такие передовые методы вспомогательного дыхания, как использование окиси азота, высокочастотная осцилляция (ВЧО) и/или экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Кратность наблюдения за пациентом в течение суток в стационарных условиях рекомендуется устанавливать, руководствуясь модифицированная шкала раннего предупреждения об угрозе для жизни МEWS (руководства ВОЗ «Ведение больных с тяжелым течением гриппа и другими ОРЗ», 2012 г.), табл.4.

**Другие виды терапии**

Инфузионная терапия

При лечении вирусной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома рекомендуется придерживаться отрицательного водного баланса. Чрезмерная инфузионная терапия может усилить гипоксемию у пациентов с ОРДС.

Вмести с тем, при доминировании проявлений сепсиса и септического шока, рекомендуется придерживаться стандартного подхода ведения пациента в таком состоянии, приведенными схематично ниже на рис.7.

Таблица 4

Модифицированная шкала раннего предупреждения об угрозе для жизни MEWS\*

*\*по Subbe C.P., Kruger M., Gemmel L., 2001*

|  |
| --- |
| *Баллы: ≥ 7 – экстренный перевод в ОРИТ; 4-6 – мониторинг каждые 30 минут; < 1-3 – мониторинг каждые 4 часа; 0 – мониторинг каждые 12 часов.* |

Таким пациентам рекомендуется повышенный объем жидкости для восстановления нормальной перфузии тканей под контроем ЦВД, последовательное использование вазопрессоров и инотропов, эритроцитарной массы в случае наличия анемии ( R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes et al., 2013), см рис.7. Лишь в случае неэффективности такой терапии, оцениваемой по уровню артериального давления и объему диуреза, допустимо использование глюкокортикостероидов в дозе не более 300 мг преднизолона в сутки у пациентов с инфекционно-токсическим шоком (при развитии острой надпочечниковой недостаточности). Средние и высокие дозы кортикостероидов не рекомендуются в связи с недоказанной клинической эффективностью



Рис.7 Принципы инфузионной терапии при ведении больных с сепсисом и септическим шоком

Длительное применение системных кортикостероидов в больших дозах может приводить к серьезным побочным эффектам у пациентов, инфицированных вирусом гриппа, включая оппортунистическую инфекцию и возможную репликацию вируса в течение длительного периода.

Иммуномодуляторы

Интерфероны и иммуноглобулины не рекомендованы экспертами ВОЗ для лечения тяжелых форм гриппа, осложненного развитием респираторного дистресс-синдрома и тяжелой вирусной пневмонией в связи с недостаточным объемом доказательной базы по их эффективности.

Антикоагулянты

Антикоагулянты также не рекомендуется использовать при лечении тяжелых форм вирусной пневмонии и респираторного дистресс-синдрома при этом заболевании.

Патогенетическая терапия

По показаниям, в основном при развитии бактериальных осложнений со ЛОР-органов и нижних дыхательных путей используются сосудосуживающие и антиконгестивные препараты, муколитики, лизаты бактерий, препараты с противомикробным и противовоспалительным действием для местного применения в ЛОР-практике, ингаляционные антибиотики.

Симптоматические средства

При гипертермии выше 38,5 0С применяются препараты на основе парацетамола в стандартных дозировках не более 2-3 раз в сутки в связи с опасностью развития панцитопении при использовании более высоких суточных доз.

Препараты ацетилсалициловой кислоты противопоказаны для лечения гриппа у детей в связи с риском возникновения синдрома Рея.

**Профилактика**

Постконтактная профилактика

Применение ингибиторов нейраминидазы (озельтамивира и занамивира) в профилактических целях во время эпидемии или пандемии не рекомендуется.

|  |
| --- |
| В исключительных случаях возможен профилактический прием озельтамивира или занамивира с целью профилактики гриппа после тесного контакта с пациентом в дозе, равной ½ лечебной: 75 мг (озельтамивир) или 2 ингаляции (2 х 5 мг) (занамивир) 1 раз в сутки в течение 7-10 дней, а для детей - в дозировке, соответствующей возрасту либо весу. Прием препарата нужно начинать в пределах 2 дней от момента контакта с больным.  Допускается использование с целью постконтактной профилактики препаратов «Ингавирин» (по 90 мг. в день в течение 5-7 дней), умифеновир («Арбидол») (по 200 мг 4 раза в сутки в течение 10-14 дней) и других в соответствии с прилагаемыми инструкциями. |

Вакцинация

Вакцинация против гриппа является основой предупреждения масштабных сезонных эпидемий и пандемий гриппа. Применяемые в настоящее время вакцины являются поливалентными и содержат 3 эпидемически актуальных штамма вирусов гриппа – A (H1N1), A(H3N2) и В. Ежегодно состав вакцинных штаммов обновляется, основываясь на данных ВОЗ и Комиссии по гриппозным и вакцинным штаммов Минздрава РФ о том, какие штаммы вируса циркулировали в течение эпидемического сезона. Во внимание берутся данные на конец эпидемического сезона (март-апрель) и новые вакцины запускаются в производство. Процесс создания вакцины достаточно длительны и занимает от 3-х до 6-ти месяцев, в зависимости от ее типа. К началу следующего эпидемического сезона вакцины поступают на фармацевтический рынок (август-сентябрь). Нередко бывает так, что в новом эпидемическом сезоне происходит частичная смена состава штаммов циркулирующих вирусов гриппа и тогда эффективность вакцин снижается.

Cогласно отчету Peter Carrasco, представленному на совещании ВОЗ в 2008 г. (WHO Consultation Pandemic Disease Control Strategy, 1-4 April, Geneva – 2008), эффективность вакцин против сезонного гриппа следующая:

* У взрослых от 18 до 65 лет снижение случаев подтвержденного гриппа колеблется от 47% до 90%; в годы, когда вакцина хорошо соответствововала циркулирующему штамму, снижение заболеваемости наблюдалось в 80-90%; если соответствие было субоптимальным - в 50%;
* У лиц старше 65 лет: cнижение частоты подтвержденного гриппа колебалось от 0 до 80%, в среднем – 40%;
* У детей: снижение частоты подтвержденного гриппа колебалось от 24 до 100%, в среднем – 62%.

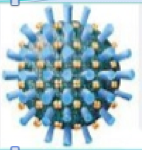
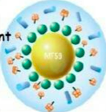
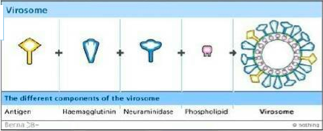
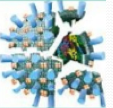
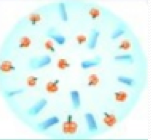
Кроме соответствия вакцинных штаммов циркулирующим в эпидемическом сезоне, на эффективность вакцинации влияют такие показатели, как уровень популяционного иммунитета и степень иммунного ответа на вакцинацию, процент охвата прививками в отдельных коллективах и населения в целом, активность вирусов гриппа в эпидемическом сезоне.

В настоящее время для профилактики гриппа используют 2 вида вакцин: инактивированные гриппозные вакцины и живые гриппозные вакцины.

Живые вакцины содержат аттенуированные (ослабленные) штаммы вирусов гриппа. Эти вакцины не вызывают клинически манифестированную инфекцию, но способны формировать иммунный ответ организма не способные к размножению в организме человека. Их отличает высокая иммуногенность, но сравнительно высокая реактогенность, в связи с тем, что они культивируются на куриных эмбрионах. Живые вакцины противопоказаны ослабленным лицам из групп риска (в связи с вероятностью возникновения клинически манифестированного инфекционного процесса), их применяют у здоровых от 5 до 49 лет. Выделение вируса до 7 дней, у детей до 21 дня;

Инактивированные вакцины, в вою очередь, делятся на цельновирионные, расщепленные (сплит), субъединичные и виросомальные.

Цельновирионные вакцины состоят из инактивированных цельных вирионов вируса гриппа и содержат, помимо необходимых для иммунизации антигенов, большое количество балласта в виде нуклеокапсида вируса. Их не используют у детей младше 5 лет, рис.8.



Цельно-вирионная

Расщеплен-ная

Субъединичная

Субъединичная с адьювантом

Виросомная

Рис.8. Виды противогриппозных вакцин

Расщепленные вакцины производят из инактивированных расщепленных вирусов гриппа. Они содержат наряду с поверхностными и внутренние антигены, которые усиливают иммуногенность вакцины, рис.8.

Субъединичные вакцины содержат только поверхностные протективные антигены – гемагглютинин и нейраминидазу – и являются наиболее очищенными от других компонентов вируса гриппа. Вместе с тем, они обладают более низкой иммуногенностью. Для усиления иммуногенных свойств нужно увеличивать дозу антигенов, либо добавлять адьюванты - усилители иммунного ответа. В нашей отечественной вакцине «Гриппол плюс» в качестве такого адьюванта используется иммуномодулятор «Полиоксидоний». В некоторых зарубежных вакцинах используется водно-масляная эмульсия MF-59 на основе сквалена, с помощью которой вакцины могут приобретать форму, подобную вирусу, тем самым, стимулируя иммунный ответ, рис.8. Между тем, MF-59 и сам по себе является достаточно мощным усилителем иммунного ответа.

Наиболее современная технология вакцин – производство виросомальных вакцин. Виросома – это псевдовирусная частица, в основе которой может лежать оболочка вируса, вызывающего, например, заболевания у растений, либо вируса гриппа, освобожденные от нуклеокапсида и нуклеиновой кислоты. На эту оболочку помещаются поверхностные антигены вируса гриппа – гемагглютинин и нейраминидаза, таким образом формируется псевдовирусная частица – виросома, рис.8. Виросома, имитируя вирус гриппа, действует как адъювант - усиливает иммунный ответ на вакцинацию.

Вакцинация против гриппа проводится ежегодно. Оптимальное время введения вакцины – начало осени (сентябрь-ноябрь), до начала возможного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ. Вместе с тем, прививку не запрещается делать и в более поздние сроки, но как минимум за 2 недели до прогнозируемого прихода эпидемии гриппа в конкретный населенный пункт. Иммунитет после введения вакцины формируется через 14 дней и сохраняется в течение всего сезона.

С 2006 года вакцинация против гриппа включена в Национальный календарь профилактических прививок  РФ.

Ежегодной вакцинации против гриппа подлежат:

* дети, посещающие дошкольные учреждения,
* учащиеся 1-11 классов,
* студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений,
* взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.),
* взрослые старше 60 лет.

Эти категории лиц могут вакцинироваться бесплатно в поликлинике по месту жительства, в детском саду, школе или по месту работы вакцинами Гриппол и Гриппол плюс.

Кроме того, вакцинация показана всех лицам, входящих группу риска по тяжелому, осложненному течению гриппа.

Вакцины, применяемые в РФ, приведены в табл. 5

Таблица 5

Противогриппозные вакцины, заегистрированные на территории РФ

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Название вакцины** | **Производитель** | **Тип вакцины** |
| **Вакцина гриппозная аллантоисная интраназальная живая (ЖГВ)** | ФГУП “НПО “Микроген” МЗ РФ (Россия) | живая аттенуированная, интраназальная |
| **Грипповак** | Санкт-Петербургский НИИВС (Россия) | инактивированная, цельновирионная (центрифужная) |
| **Ваксигрип** | Sanofi Pasteur (Франция) | инактивированная, сплит |
| **Бегривак** | Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH & Co. KG (Германия) | инактивированная, сплит |
| **Флюарикс** | ООО “СмитКляйн Бичем - Биомед” (Россия) | инактивированная, сплит |
| **Инфлювак** | Abbott Products (Нидерланды) | инактивированная, субъединичная |
| **Агриппал S1** | Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l (Италия) | инактивированная, субъединичная |
| **Гриппол** | ФГУП “НПО “Микроген” МЗ РФ (Россия) | инактивированная, полимер-субъединичная, с полиоксидонием |
| **Гриппол плюс** | ООО “ФК “ПЕТРОВАКС” (Россия) | инактивированная, полимер-субъединичная, с полиоксидонием |
| **Инфлексал V** | Berna Biotech Ltd. (Швейцария)  Дистрибьютор в РФ – Baxter AG (Швейцария) | инактивированная, виросомальная |
| **Ультрикс** | ООО “Форт” (Россия) | Инактивированная,  расщепленная |

**Противопоказания к введению сплит, субъединичных и виросомальных вакцин:**

* тяжелые аллергические реакции на белок куриного яйца;
* аллергические реакции на антибиотики группы аминогликозидов и полимиксин (для вакцин их содержащих);
* тяжелые реакции или осложнение на предыдущее введение этой вакцины;
* острое инфекционное заболевание или обострение хронического процесса (временное противопоказание; вакцинация проводится после выздоровления или на фоне ремиссии хронического процесса).

**Противопоказания к введению живой интраназальной вакцины:**

* тяжелые аллергические реакции на белок куриного яйца;
* тяжелые реакции или осложнение на предыдущее введение этой вакцины;
* первичные иммунодефициты, иммуносупрессия, злокачественные новообразования;
* ринит;
* беременность;
* острое инфекционное заболевание или обострение хронического процесса (временное противопоказание; вакцинация проводится после выздоровления или на фоне ремиссии хронического процесса).

**Противопоказания к введению цельновирионных вакцин:**

* тяжелые аллергические реакции на белок куриного яйца;
* тяжелые реакции или осложнение на предыдущее введение этой вакцины;
* первичные иммунодефициты, иммуносупрессия, злокачественные новообразования;
* системные диффузные заболевания соединительной ткани;
* заболевания надпочечников;
* наследственные, дегенеративные и проградиентные заболевания нервной системы;

острое инфекционное заболевание или обострение хронического процесса (временное противопоказание; вакцинация проводится после выздоровления или на фоне ремиссии хронического процесса).

**Задания для самоконтроля знаний**

**Тестовые задания**

**ГРИПП И ОРВИ**

1. Грипп и другие ОРВИ относятся к:

1) зоонозам

2) антропонозам

3) антропозоонозам

2. Возбудитель гриппа относится к:

1) энтеровирусам

2) РНК-содержащим вирусам

3) ДНК-содержащим вирусам

3. Источники инфекции при гриппе и ОРВИ:

1) больной человек в первые дни болезни

2) вирусоноситель

3) больной хроническими формами

4) реконвалесцент

4.Периодичность гриппа зависит от:

1) длительности приобретенного специфического иммунитета

2) качества стандартизации вакцин

3) свойств вирусов гриппа

5. Основным путем передачи инфекции при гриппе является:

1) водный

2) пищевой

3) воздушно-капельный

6.Местом репродукции вируса гриппа в организме человека является:

1) слизистая оболочка носоглотки

2) слизистая оболочка трахеи

3) слизистая оболочка бронхов

7. Можно ли использовать эпидемиологические данные для исключения или подтверждения гриппа:

1) да

2) нет

3) иногда

8. Какой тип вируса гриппа вызывает эпидемии и пандемии:

1) вирус А

2) вирус В

3) вирус С

9.Ведущими клиническими симптомами гриппа являются:

1) катаральный, интоксикация

2) гепатолиенальный, лихорадка

3) геморрагический, интоксикация

4) диспепсия, желтуха

10. Во всех ли случаях отсутствие катарального синдрома противоречит диагнозу "Грипп":

1) да

2) нет

11.Основными звеньями патогенеза гриппа являются:

1) репликация вируса в клетках цилиндрического эпителия дыхательных путей

2) серозное воспаление слизистых оболочек

3) угнетение неспецифических клеточных и гуморального факторов защиты

4) активация условно-патогенной флоры

5) виремия

12.Клиника гриппа характеризуется:

1) острым началом заболевания

2) сильной головной болью

3) трахеитом

4) гастроэнтеритом

5) интоксикацией

13.К неотложным состояниям, которые могут возникнуть при гриппе, относятся:

1) носовое кровотечение

2) ателектазы легких

3) отек мозга

4) ОРДС, отек легких

5) истинный круп

14.Показаниями к госпитализации больных ОРВИ и гриппом являются:

1) тяжелое течение болезни

2) возникновение осложнений

3) наличие тяжелых сопутствующих заболеваний

4) проживание в общежитии

5) госпитализируют всех больных

15.Осложнениями гриппа могут быть:

1) пневмония

2) отек мозга

3) почечная недостаточность

4) печеночная недостаточность

5) инфекционно-токсический шок

16. Может ли противоречить диагнозу " Грипп " высокая лихорадка более 5 дней:

1) да

2) нет

3) иногда

17.Какие бактериальные осложнения развиваются при гриппе:

1) пиелонефрит

2) менингоэнцефалит

3) пневмония

4) синуситы

18. Какие клинические синдромы наиболее часто встречаются при гриппе:

1) ринит

2) назофарингит

3) ларингит

4) трахеобронхит

5) трахеит

19.Гематологические изменения при гриппе:

1) лейкопения

2) лейкоцитоз

3) анемия

4) ускорение СОЭ

5) нейтрофилез

6) лимфомоноцитоз

20. Методы лабораторной диагностики гриппа и ОРВИ:

1) серологический

2) вирусологический

3) иммунофлюоресцентный

4) бактериологический

21. Показанием для назначения антибиотиков при гриппе является:

1) присоединение бактериальных осложнений

2) отек легких и мозга

3) при тяжелых формах болезни

4) в обязательном порядке

5) для профилактики бактериальных осложнений

22.Характеристика ликвора у больных с диагнозом "Грипп с явлениями менингизма":

1) мутный ликвор с повышенным цитозом за счет нейтрофилов

2) серозный ликвор с нормальным цитозом и цитограммой

3) геморрагический ликвор

23. Возможно ли исключить грипп у больного с наличием менингеального синдрома:

1) да

2) нет

3) в некоторых случаях

24. Для какой ОРВИ не является противоречием гепатоспленомегалия:

1) парагрипп

2) грипп

3) аденовирусная инфекция

4) реовирусная инфекция

5) респираторно - синцитиальная инфекция

25.При гриппе с развитием отека и набухания мозга обязательно назначается терапия:

1) дезинтоксикационная

2) регидратационная

3) дегидратационная

4) противошоковая

26.Возможно ли на основании клинической картины провести дифференциальную диагностику между гриппом и ОРВИ:

1) иногда

2) да

3) нет

27.В клинической картине гриппа преобладает синдром:

1) интоксикационный

2) артралгический

3) катаральный

28.При неосложненном течении гриппа лихорадка достигает максимума в первые сутки болезни и длится не более 3-6 дней:

1) высказывание истинно

2) высказывание ложно

29. При аденовирусной инфекции выделяют синдромы:

1) острого ринофарингита

2) ринофарингопневмонии

3) фаринго-конъюнктивальной лихорадки

4) острого конъюнктивита или кератоконъюнктивита

5) мезаденита с диареей

30.Для респираторно-синцитиальной инфекции характерно преимущественное поражение:

1) глотки

2) трахеи

3) бронхов

4) бронхиол

5) гортани

31. При какой ОРВИ наличие сыпи не является противоречием:

1) парагриппе

2) аденовирусной инфекции

3) респираторно - синцитиальной инфекции

4) риновирусной инфекции

32. В группу ОРВИ входят:

1) грипп

2) ротавирусная инфекция

3) парагрипп

4) респираторно-синцитиальная инфекция

5) аденовирусная инфекция

6) парвовирусная инфекция

33. У больного ОРВИ при температуре 37,0С отмечается осиплость голоса, грубый кашель. Какую этиологию заболевания можно предположить:

1) грипп

2) парагрипп

3) респираторно-синцитиальная инфекция

4) аденовирусная инфекция

5) риновирусная инфекция

34.У больного ОРВИ имеют место фарингит, конъюнктивит. О какой этиологии заболевания можно думать:

1) грипп

2) аденовирусная инфекция

3) парагрипп

4) респираторно-синцитиальная инфекция

35. Основным методом лабораторной диагностики гриппа и ОРВИ является:

1) ПЦР

2) экспресс-тест

3) ИФА

4) МФА

5) метод «парных» сывороток

36. При исследовании мазка из носоглотки методом ПЦР на наличие РНК вируса гриппа получен отрицательный результат. На основании этого грипп:

1) можно исключить

2) нельзя исключить

37. Больная обратилась к врачу в связи с катаральными явлениями верхних дыхательных путей и лихорадкой. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику:

1) корь

2) грипп и ОРВИ

3) сыпной тиф

4) брюшной тиф

5) лептоспироз

38.Грипп может протекать в следующих клинических формах:

1) легкой

2) среднетяжелой

3) тяжелой

4) гастроинтестинальной

5) молниеносной (гипертоксической)

39. К осложнениям пандемического гриппа не относится:

1) вирусная пневмония

2) острый респираторный дистресс-синдром

3) полиорганная недостаточность

4) острая печеночная недостаточность

5) геморрагический шок

40. К группам риска развития тяжелых форм гриппа относятся все, кроме:

1) беременные во 2 -3 триместрах

2) лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение 2-3ст.)

3) дети младше 2-х лет

4) лица с хроническими заболеваниями легких

5) лица в возрасте от 25 до 50 лет

41.Для диагностики гриппа у пациента берут:

1) мазки и смывы из носоглотки

2) аспират из трахеи и бронхов у интубированных пациентов

3) кровь

4) правильные ответы 1) и 2)

42.Тяжелые формы гриппа сопровождаются:

1) носовыми кровотечениями

2) выраженной интоксикацией

3) высокой температурой

4) одышкой, кашлем

5) острой почечной недостаточностью

43.Основные принципы в лечении больных гриппом:

1) противовирусная терапия

2) антибактериальная терапия с целью профилактики бактериальных осложнений

3) инфузии больших объемов дезинтоксикационных растворов

4) оксигенотерапия

5) антикоагулянтная тарапия

44.Наибольшей эффективностью при гриппе обладают:

1) ингавирин

2) ингибиторы нейроминидазы

3) рекомбинантный интерферон альфа-2b

4) арбидол

5) кагоцел

45.Общими эпидемиологическими закономерностями острых респираторно-вирусных инфекций являются:

1) источник инфекции – больной человек

2) путь передачи – воздушно-капельный

3) высокая восприимчивость людей

4) заболеваемость среди детей занимает ведущее место

5) низкая восприимчивость у взрослых

46.Энтеровирусы ЕСНО и Коксаки вызывают:

1) гриппоподобные заболевания

2) асептические менингиты, энцефалиты

3) диареи у детей

4) геморрагический конъюнктивит

5) уретрит

47.Основным симптомом риновирусной инфекции является:

1) высокая лихорадка

2) головная боль

3) обильные водянистые выделения из носа

4) выраженные воспалительные изменения в зеве

48.Возбудитель микоплазменной инфекции может быть выделен из любого биологического материала, кроме:

1) крови

2) мокроты

3) глоточного соскоба

4) носового секрета

5) из легочной ткани умерших

49. Клиническими проявлениями микоплазменной инфекции могут быть:

1) острые респираторные заболевания

2) пневмония

3) уретрит

4) менингит

50. Пути передачи герпетической инфекции:

1) контактно-бытовой

2) воздушно-капельный

3) половой

4) вертикальный от матери к плоду

5) алиментарный

51.При герпетической инфекции поражаются:

1) кожа

2) слизистые оболочки

3) глаза  
4) нервная система

5) правильные ответы 1) и 2)

52. К заболеваниям, ассоциированным с вирусом герпеса 6-го типа, относятс:

1) миалгический энцефаломиелит

2) внезапная экзантема новорожденных

3) инфекционный мононуклеоз  
4) гистиоцитарный некротический лимфаденит

5) саркома Капоши

53. Для герпетической инфекции характерно все перечисленное, кроме:

1) лихорадки

2) интоксикации

3) везикулезных высыпаний

4) миокардита

54.Высыпания при герпетической инфекции характеризуются:

1) наличием сгруппированных полусверических пузырьков на фоне эритемы и отечности

2) появлением зуда и жжения перед высыпанием

3) образованием мокнущей эрозии при разрыве пузырька

4) длительно сохраняющейся пигментацией

55. Поражения кожи при герпетической инфекции могут быть представлены всем, кроме:

1) простого герпеса

2) герпетивидной экземы Капоши

3) зостериформного герпеса

4) язвенно-некротических изменений

5) геморрагий

56.Для лабораторной диагностики герпетической инфекции используются методы, кроме:

1) выделения вируса на различных клеточных культурах

2) цитологического исследования мазков с помощью электронной микроскопии

3) ПЦР

4) посева крови

5) выявления специфических антител методом ИФА

57.Абсолютные показания к назначению антибиотиков больным ОРВИ:

1) осложнения бактериальной этиологии

2) респираторные заболевания невирусной этиологии (хламидиоз,микоплазмоз)

3) указание в анамнезе жизни на частые эпизоды ОРВИ

58.Конъюктивит является одним из основных симптомов для:

1) гриппа

2) парагриппа

3)аденовирусной инфекции

4) РС-инфекции

5) риновирусной инфекции

59.Наиболее редко при аденовирусной инфекции поражается:

1) слизистая носа

2) слизистая глотки

3) слизистая гортани

4) слизистая бронхов

60.Лабораторные методы диагностики гриппа включают все, кроме:

1) культивирования вируса в культурах ткани

2) реакции связывания комплемента (РСК)

3) ОТ-ПЦР

4) иммунофлюоресценция

**Ответы на тестовые задания**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 1) 2 | 14) 1,2,3,4 | 27) 1 | 38) 1.2.3.5 | 51) 1,2,3,4 |
| 2) 2 | 15) 1,2 | 28) 1 | 39)4.5 | 52) 1.2.3 |
| 3) 1,2 | 16) 3 | 29) 3 | 40) 5 | 53).4 |
| 4) 1,3 | 17) 1,3,4 | 30) 3,4 | 41) 4 | 54) 1.2.3 |
| 5) 3 | 18) 5 | 31) 2 | 42) 1,2,3,4 | 55) 5 |
| 6) 1,2 | 19) 1,6 | 32) 1,3,4,5 | 43)1.4 | 56) 1.2.4 |
| 7) 3 | 20) 1,2,3 | 33) 2.3 | 44) 1.2 | 57) 1.2 |
| 8) 1 | 21) 1,3,5 | 34) 2 | 45) 1,2,3,4 | 58) 3 |
| 9) 1,3 | 22) 2 | 35) 1 | 46)1,2,3,4 | 61) 3 |
| 10) 1 | 23) 3 | 36) 2 | 47) 3 | 62) 2 |
| 11) 1,2,3,4 | 24) 3,4 |  | 48)1 |  |
| 12) 1,2,3,5 | 25) 3 |  | 49) 1.2 |  |
| 13) 1,3,4 | 26) 1 | 37) 1,2 | 50) 1,2,3,4 |  |

**Ситуационные задачи**

**Задача 1**

У больного с менингеальным синдромом и катаральными явлениями верхних дыхательных путей при спинно-мозговой пункции ликвор вытекал частыми каплями, прозрачный, бесцветный. Белок 0,33 г/ л, лимфоцитов 90%, нейтрофилов 10%.Осадочные реакции отрицательные. Ваш диагноз:

1) серозный менингит;

2) гнойный менингит;

3) грипп, осложненный менингитом;

4) грипп с явлениями менингизма

**Задача 2**

Больной 43 лет на 4 день болезни поступил в инфекционное отделение с диагнозом " Грипп ".При осмотре в отделении на коже туловища и конечностей обильная розеолезно- петехиальная сыпь. В легких единичные сухие хрипы. Гепатолиенальный синдром положительный. Температура 38,7 град. В данном случае диагнозу «Грипп» противоречат:

1) высокая температура, сыпь, сухие хрипы в легких;

2) сыпь, гепато-лиенальный синдром;

3) отсутствие катарального синдрома

**Задача 3**

Участкового врача вызвали к больному 32 лет. Предъявляет жалобы на головную боль, боли в глазных яблоках, ломоту в теле, повышение теампратуры тела до 37,6-38,9 0С, сухой надсадный кашель, осиплость голоса, заложенность носа. Заболел остно накануне вечером. Имел контакт с больным гриппом. От гриппа не привит.

Объективно: сознание ясное, состояние средней тяжести, лицо гиперемировано, склеры инъецированы, сыпи нет. В ротоглотке – яркая гиперемия слизистой, зернистость задней стенки глотки. Периферические лимфатические лимфоузлы не увеличены. При аускультации легких - везикулярное дыхание, хрипов нет. Пульс 88 в минуту, ритмичный. АД 110/70 мм рт ст. Менингеальных симптомов нет.

1. ваш предварительный диагноз?
2. перичислите основные синдромы болезни
3. тактика участкового врача
4. возможные осложнения болезни

**Задача 4**

К больной 27 лет вызван участковый врач. Заболела остро с озноба, повышения температуры до 37,8 0С, головной боли, насморка, кашля, вначале сухого, затем с небольшим количеством слизистой мокроты, боли по ходу трахеи. На следующий день появилась резкая одышка, переходящая в удушье, усилился кашель, мокрота приобрела розовый цвет, нарастала слабость. Накануне навещала подругу, больную гриппом. Объективно: состояние тяжелое. Беспокойна, сидит постели, кожа лица гиперемирована, цианоз губ, инъекция сосудов склер, яркая гиперемия слизистой глотки с единичными геморрагиями и зернистостью. Одышка до 40 в 1 минуту. Мокрота пенистая, кровянистая. Дыхание шумное. При аускультации легких над всей поверхностью выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы в большом количестве. Пульс 110 в минуту. АД 100/50 мм. рт. ст.

1. ваш предварительный диагноз,
2. оцените степень тяжести болезни
3. какой механизм заражения
4. лабораторная диагностика болезни
5. неотложные диагностические и лечебные мероприятия
6. профилактика болезни

**Задача 5**

Больная Н., 17 лет вызвала врача «скорой помощи». Жалобы на высокую температуру, чувство ехватки воздуха, сухой кашель, сильную головную боль и боль при движении глазных яблок. Больна 3-й день, заболевание началось остро, с озноба, головной боли, болей в мышцах и суставах, повышения температуры тела до 39,2 0С. Со 2-го дня появилисьболи за грудиной, сухой кашель, заложенность носа. На 3-й день температура снизилась до 38 0С, но усилился кашель, появилась скудная мокрота, наросла слабость, появилось чувство нехватки воздуха. При осмотре – состояние тяжелое, беспокойна, бледная, цианоз губ. При аускультации легких – дыхание жесткое, небольшое количество рассеянных сухих и влажных хрипов. ЧД – 36 в 1 мин, пульс 120 уд/мин., ритмичный. АД 80/40 мм. рт. ст.

1. поставьте предварительный диагноз и обоснуйте его;
2. определите тактику ведения больной

**Список рекомендуемой литературы**

1. Киселев О.И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. – М.: Росток, 2012. – 272 с.

2. Лядова Т. Грипп и другие ОРВИ / Т. Лядова, В. Малый, М. Андрейчин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 320 c.

3. Попов А. Грипп: учеб. пособие / А.Ф. Попов, А.И. Симакова, О.И. Киселев. – СПб.: «Издательско-полиграф. комплекс 2НП-Принт», 2014. – 104 с.

4. World Health Organization. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. -

<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf?ua=1> [23.06.2014].

5. Critical care training. Severe forms of influenza infection, including severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, severe sepsis, and septic shock: Instructor guide. – Geneva: WHO Press, 2012. - 180 p.

6. Critical care training. Severe forms of influenza infection, including severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, severe sepsis, and septic shock: ToolKit. – Geneva: WHO Press, 2012. - 117 p.

7.  Surviving Sepsis Campaign:International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit Care Med. - 2013. - Vol. 41. - P. 580-637.

8. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A Virus in Humans (H1N1) N / S. Fatimah Dawood, Jain Seema, Lyn Finelli [etc.] // Engl J Med. – 2009. - V. 1. - P. 361-375.

9. Nava S. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. Respiratory Care / S. Nava, A. Schreiber, G. Domenighetti. - 2011. - Vol. 56. – P. 1583–1588.

10. Paediatric practice note for the management of critically ill children with pandemic (H1N1) 2009 Influenza; 24 October 2009 – 9 p. – Режим доступа:

<http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1287148680698>

[23.06.2014].

11. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. – WHO Press, 2014. – 15 p.

12. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009. - Influenza and other Influenza Viruses; 20 August 2009. – WHO Press, 2009 – 32 p. – Режим доступа:

<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf?ua=1> [23.06.2014].

12. Subbe C.P., Kruger M., Gemmel L. - Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. - Quarterly Journal of Medicine 2001; 94; 521-6.