

Р.Р. Рахимов, М.А. Абдукадырова, Р.А. Рахимов, А.С. Хикматуллаева

ТЯЖЕЛАЯ ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ

616.24
Т-99
476671

Р.Р. Рахимов, М.А. Абдукадырова,
Р.А. Рахимов, А.С. Хикматуллаева

ТЯЖЕЛАЯ ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ

ISBN 978-9943-7878-3-4



9 789943 787834

МОНОГРАФИЯ

ТАШКЕНТ - 2022

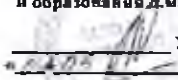
100000 ч.м.

476671



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ВИРУСОЛОГИИ
РЕСПУБЛИКАНСКОГО СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И
ПАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

«УТВЕРЖДАЮ»
Начальник Управления науки
и образования д.м.н., профессор
 У.С.Немаилов
2022 г.

ТЯЖЕЛАЯ ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Монография

**O'zR SSV
Davlat Ilmiy Tibbiyot
kutubxonasi**

№ 476 671

Ташкент
"CHINOR FAYZI BALAND"
2022

08.06.22
K-11/128

616.24
Т-99

УДК: 616-24-008.4
ББК: 55.142

Рецензенты: доктор медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ А.К. Байжанов; кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней В.Ш.Рахимова

Т 99 Тяжёлая острая респираторная инфекция: Монография / Р.Р.Рахимов, М.А. Абдукадырова, Р.А. Рахимов, А.С. Хикматуллаева; – Т.: "CHINOR FAYZI BALAND", – 2022. – 140 с.

Представлены современные данные по вирусной этиологии ТОРИ в Узбекистане, дана характеристика клинического течения и факторов риска, методов диагностики, этиотропного лечения и профилактики ТОРИ.

Монография предназначена для врачей общей практики, инфекционистов, эпидемиологов, вирусологов, реаниматологов, а также преподавателей и учащихся медицинских высших учебных заведений.

Печатается по решению Ученого совета НИИ Вирусологии
(Протокол №3 от 28.04.2022 г.)

Организация разработчик:
Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний

УДК: 616-24-008.4
ББК: 55.142

ISBN 978-9943-7878-3-4

© Р.Р. Рахимов, М.А. Абдукадырова,
Р.А. Рахимов, А.С. Хикматуллаева, 2022
© "CHINOR FAYZI BALAND", 2022

СОДЕРЖАНИЕ

Сокращения.....	4
Предисловие.....	7
Введение.....	9
Определение ТОРИ.....	10
Глава 1. Вирусная этиология ТОРИ.....	12
Глава 2. Лабораторная диагностика ОРВИ.....	31
Глава 3. Клиническая характеристика ТОРИ.....	39
Глава 4. Факторы риска ТОРИ.....	62
Глава 5. Этиотропная терапия ТОРИ.....	66
Глава 6. Профилактика ТОРИ.....	77
Литература и источники.....	102

СОКРАЩЕНИЯ

АД – аденовирус
АЛТ - аланинаминотрансфераза
АСТ - аспаргатаминотрансфераза
БВ – бокавирус
БСК – болезни системы кровообращения
Вакцина тетра (греч.) – вакцина четырехвалентная
Вакцина квадр (лат.) – вакцина четырехвалентная
ВДП - верхние дыхательные пути
В/м - внутримышечно
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДВС – диссеминированный внутрисосудистый синдром
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
ИМТ – индекс массы тела
ИНФ - индукторы интерферонов
ИТШ - инфекционно-токсический шок
ИФА – иммунофлюоресцентный анализ
ИХЛА - имунохемиллюминесцентный анализ
КВ – коронавирус (сезонный)
КТ - компьютерная томография
МАНК - методы амплификации нуклеиновых кислот
МП - метапневмовирус
НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени
НДП - нижние дыхательные пути
НК – нуклеиновая кислота (РНК или ДНК)
ОАК – общий анализ крови

ОАМ – общий анализ мочи
ОДН - острая дыхательная недостаточность
ОП - острая пневмония
ОПП – острое повреждение почек
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРДС - острый респираторный дистресс - синдром
ОРИ - острые респираторные инфекции
ПГ – парагрипп
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РНК – рибонуклеиновая кислота
РВ - риновирус
РС - вирус – респираторно-синцитиальный вирус
СанПиН – Санитарные нормы и правила
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
ТГВ - тромбоз глубоких вен
ТОРИ – тяжелые острые респираторные инфекции
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХЗСС – хронические заболевания сердечно-сосудистой системы
ЧД – частота дыхания
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭИД₅₀ - доза вируса, вызывающая патологоанатомические изменения у
50 % зараженных куриных эмбрионов
ЭКГ – электрокардиография
COVID-19 – инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2.
Н – антиген гемагглютинин

Ig- иммуноглобулин

IV - инактивированные вакцины против гриппа

LAIV - живые аттенуированные вакцины против гриппа

N - антиген нейраминидаза

SARS-CoV-2 - новый коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром

SpO2 - сатурация кислорода в артериальной крови

ПРЕДИСЛОВИЕ

Эпидемическая обстановка по острым респираторным вирусным инфекциям в мире остается напряженной. В начале текущего столетия было отмечено появление новых инфекций, с высоким уровнем летальности, вызванных вирусами гриппа птиц (A/H5N1, A/H5N8, A/H7N9, A/H9N2) и свиней (A/H1N2, A/H3N1, A/H3N2, A/H2N3). Высокопатогенные вирусы птичьего гриппа обладают пандемическим потенциалом, который может реализоваться при формировании устойчивой передачи вируса от человека к человеку. Также в природе формируются новые, опасные для человеческой популяции коронавирусы (SARS-CoV-1, MERS-CoV, SARS-CoV-2). Новый вирус гриппа A/H1N1pdm09 вызвал очередную пандемию в 2009 году. В 2019 году началась пандемия, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2. Высока вероятность появления и других новых респираторных вирусов, опасных для человечества. Кроме того, практически ежегодно, возникают эпидемии и сезонные подъемы заболеваемости, вызванные гриппом и другими острыми респираторными вирусами. В каждом случае, обострение эпидемической обстановки сопровождалось появлением острыми респираторными заболеваниями, сопровождающимися тяжелыми осложнениями и высоким уровнем летальных исходов. Всемирная организация здравоохранения предложила объединить такие заболевания в одну группу - «тяжелая острая респираторная инфекция» (ТОРИ).

Принимая во внимание эпидемиологическую ситуацию - скорость распространения инфекции, за счет высокой миграции населения, вовлечение большого количества населения

страны в эпидемиологический процесс, что приводит к высокому уровню заболеваемости, с большим количеством осложнений и летальных исходов, возникла необходимость обобщить и систематизировать информацию о ТОРИ.

Представлены современные данные по вирусной этиологии ТОРИ в Узбекистане, дана характеристика клинического течения и факторы риска, рекомендованные меры диагностики, этиотропного лечения и профилактики ТОРИ.

Монография предназначена для врачей общей практики, инфекционистов, эпидемиологов, вирусологов, реаниматологов, а также преподавателей, учащихся медицинских высших учебных заведений.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире от последствий респираторных заболеваний, связанных с сезонным гриппом, умирает от 290 до 650 тысяч человек [1]. Особое внимание к ним было привлечено в период последней пандемии гриппа 2009 года. В период пандемии гриппа до 10 % больных нуждались в госпитализации. Среди всех госпитализированных больных до 10% составили беременные женщины. Наиболее тяжелыми и потенциально летальными осложнениями являлись острая пневмония (40-100%) и ОРДС (10-56%). В 70-100% случаях больные с тяжелыми формами гриппа и осложнениями нуждались в проведении искусственной вентиляции легких. В целом летальность по миру составила от 0,6% до 2,7%. Для усиления надзора и учета бремени эпидемий, ВОЗ рекомендовала выделить в системе надзора за гриппом и ОРИ группу тяжелых острых респираторных инфекций – ТОРИ [2].

В Узбекистане, грипп, ОРВИ и острая пневмония в 45-60% являются причиной детской смертности. Значительное место в структуре детской смертности занимают ОП вирусной этиологии (23,3 - 34,2%). Среди умерших беременных женщин в 37,3% причиной смерти явилась пневмония вирусной и вирусно-бактериальной этиологии. В структуре первичной заболеваемости преобладают болезни органов дыхания (24,9%). За период 2000-2007 гг. по данным статистической отчетности отмечен рост заболеваемости пневмониями на 14,7%, особенно среди детей (44,9%) и лиц подросткового возраста – на 15,3%. Из общего числа умерших детей в возрасте до 1 года 33,5 % умерли от болезней органов дыхания [3, 4, 5, 6].

В 2020 году началась пандемия COVID-19, обусловленная появлением нового коронавируса SARS-CoV-2, что вызвало во всем мире значительное увеличение количества больных ТОРИ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТОРИ

Термин ТОРИ (тяжелая острая респираторная инфекция) – собирательный. К ТОРИ относятся тяжелые формы гриппа и других ОРВИ, в том числе тяжелая пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, тяжелый сепсис и септический шок.

По международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) к ТОРИ относятся заболевания под кодами: J00-06, J10-18, J20-22. В эту группу входят все случаи острых респираторных инфекций, соответствующие стандартному определению случая «ТОРИ», без этиологической расшифровки.

ТОРИ может возникнуть, как в следствии заболевания гриппом или другой ОРИ, так и новой острой респираторной инфекцией.

Стандартное определение случая «ТОРИ»

У больных диагностики «ТОРИ» ставится в случае острого респираторного заболевания, возникшего в течение предшествующих 7 дней, потребовавшего госпитализации и характеризующегося, помимо других клинических проявлений заболевания, наличием следующих клинических признаков:

- лихорадки 38°C и выше (при осмотре или в анамнезе);
- кашля.

А также одышки в покое:

- у детей в возрасте до 2-х месяцев более 60 дыханий в минуту;

- у детей в возрасте 2-12 месяцев более 50 дыханий в минуту;

- у детей в возрасте 1-5 лет более 40 дыханий в минуту;

- у детей старше 5 лет и взрослых более 25 дыханий в минуту;

или

- сатурации крови (SpO₂) ниже 95%.

Примечание:

- понятие "одышка" охватывает нарушение частоты и глубины дыхания, вызванное нехваткой воздуха, не связанной с заложенностью носа или с другими видами обструкции верхних дыхательных путей, а также с другими механическими причинами затруднения дыхания;

- тяжелое течение острого респираторного заболевания может означать новое заболевание, развившееся на фоне основного патологического состояния или отягощение основного патологического состояния;

- ТОРИ не является эквивалентом классической пневмонии и не всегда проявляется в виде пневмонии. Многие тяжелые респираторные нарушения могут быть обусловлены, например, обострением хронической болезни легких или сердца и не обладают признаками пневмонии [7].

ГЛАВА 1. ВИРУСНАЯ ЭТИОЛОГИЯ ТОРИ

Основным этиологическим фактором развития острых респираторных инфекций является большая группа вирусов разных семейств.

Грипп. Вирусы гриппа принадлежат семейству *Orthomyxoviridae*. К миксовирусам также были отнесены вирусы кори, паротита, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, которые позже были выделены в отдельное семейство парамиксовирусов. Все представители семейства ортомиксовирусов являются оболочечными вирусами, геном которых представлен РНК [8, 9].

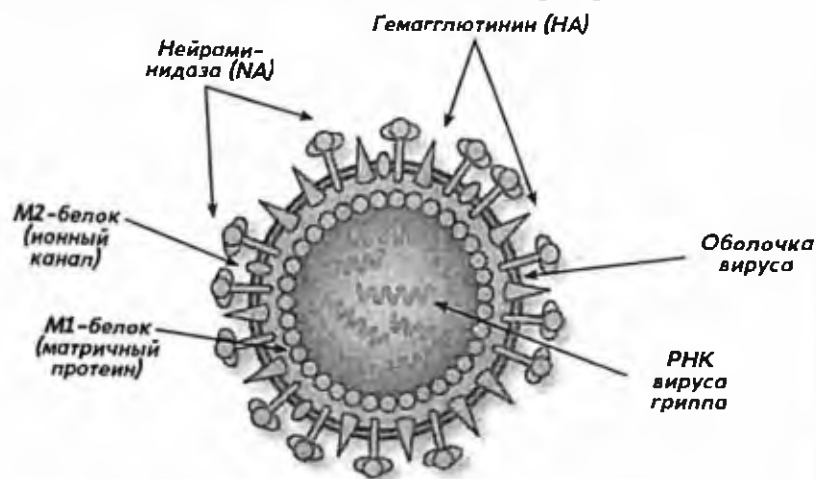


Рисунок 1. Структура вируса гриппа

Вирусы гриппа подразделяются на типы А, В и С. Среди них наибольшим антигенным разнообразием и эпидемической опасностью обладают вирусы гриппа А. Характерной особенностью вирусов гриппа типа А является изменение

антигенных свойств обоих поверхностных белков (гликопротеидов) гемагглютинина и нейраминидазы. Многочисленные антигенные варианты вирусов гриппа с различными типами гемагглютинина и нейраминидазы выделяют от домашних и диких животных. Наличие различных антигенных вариантов потребовало унифицированной классификации вирусов на основе антигенных свойств гемагглютинина и нейраминидазы. Вирусы гриппа типа А, имеют два антигена – гемагглютинин (НА) и нейраминидазу (NA). Различают 16 подтипов НА и 9 подтипов NA. Вирус гриппа типа В не подразделяется на подтипы, потому что вариантов антигена мало, и они не представляют практического интереса, но вирус подразделяется на линии. В отличие от вирусов типа А, циркулирующих как у людей, так и у животных, вирусы гриппа типа В выделены только от человека [10, 11].

Вирусы гриппа, особенно типа А подвержены частым генетическим мутациям. Вирус гриппа типа В тоже может мутировать за счет антигенного дрейфа, но значительно реже. До середины 80-х годов XX века, циркулировали вирусы гриппа типа В одной линии, обозначенной как линия Yamagata [12]. Однако, после 1988 г. стали выявлять вирусы гриппа В, генетически отличающиеся от вирусов линии Yamagata и не дающие перекрестного иммунитета. Их обозначили как вирусы новой линии гриппа типа В названной Victoria. Таким образом, в результате генетической мутации, вирус гриппа типа В, разделился на две самостоятельные линии, обозначенные как линия Yamagata и линия Victoria [13].

До недавнего времени доминировала линия Victoria. Однако с 2016 г. ситуация изменилась. Вирус гриппа типа В, разделился на две самостоятельные линии (Victoria и Yamagata), не дающие перекрестного иммунитета. Стали циркулировать

обе линии вируса гриппа типа В, но не одновременно, а попеременно, сменяя друг друга в разные сезоны [14, 15].

Вирус парагриппа - РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Parainflaviridae* и составляет около 20% от общего числа ОРВИ. Известно 4 типа вирусов парагриппа (ПГ-1, ПГ-2, ПГ-3, ПГ-4). У них имеется антигенная перекрестная реактивность, но они склонны вызывать болезни различной тяжести. Тип 4 обладает антигенной перекрестной реактивностью с вирусом паротита и является неординарной причиной респираторных заболеваний, требующих медицинской помощи.

Типы ПГ-1 и ПГ-2 имеют тенденцию вызывать эпидемии осенью, причем каждый серотип меняется на следующий год. Болезнь 3-го типа является эндемичной и заражает большинство детей до 1 года; уровень заболеваемости максимален весной [16, 17].

Аденовирус - ДНК-содержащий вирус, относится к семейству *Adenoviridae*. Выделяют 7 типов аденовирусов (А-Г), а также более 50 их серотипов. Среди известных в настоящее время подтипов аденовируса наиболее тяжелая клиническая картина болезни ассоциируется с серотипом 14 (Ad14) [18,19, 20].

Инфекция обычно распространяется контактным путем. Серотипы 11 и 12 аденовируса могут вызывать поражение мочевыводящих путей в виде геморрагического цистита и нефрита. Заболевание чаще всего регистрируется у детей в возрасте 5-15 лет.

Аденовирусы являются частыми причинами острых гастроэнтеритов у детей. Наиболее изучена роль возбудителя кишечных инфекций - 40 и 41 серотипа аденовируса. Среди других абдоминальных проявлений аденовирусы играют значительную роль в развитии мезаденита и инвагинации.

Почти у 40% детей с инвагинацией в стуле и мезентериальных лимфоузлах выявляются штаммы аденовируса [21, 22, 23].

Важным аспектом в патогенезе аденовирусной инфекции являются особенности ее течения у больных с иммунодефицитными состоянием. Проявления инфекции у данной группы пациентов могут быть разнообразными, но обычно они включают геморрагический цистит или нефрит, пневмонию, поражение печени (аденовирусный гепатит) и гастроэнтерит. Для этих пациентов также характерны длительная персистенция и выделение аденовирусов [24, 25, 26, 27, 28, 29].

Риновирус (HRV, human rhinovirus) - РНК-содержащие вирусы, семейства *Picornoviridae*. Существует более 110 серотипов риновирусов человека. В составе вириона нет липидов и углеводов. Риновирусы малоустойчивы в окружающей среде, однако могут сохранять заразительность на предметах обихода и руках. Риновирусы редко вызывают тяжелые формы заболевания [30, 31].

Респираторно-синцитиальный вирус (RSV, Human respiratory syncytial virus) - РНК-содержащий вирус семейства *Parainflaviridae*. RSV может вызывать эпидемии в осенние и весенние месяцы, поражая до 30% населения. Во время эпидемий наиболее подвержены инфицированию дети младшего возраста. Особенно тяжело RSV-инфекция протекает у детей, находящихся в группе риска (дети первых 6 месяцев жизни, недоношенные новорожденные, дети с врожденными заболеваниями бронхолегочной, сердечно-сосудистой систем и т.д.), являясь причиной летального исхода в 3-5 % случаев. RSV обладает тропизмом к эпителию нижних дыхательных путей, поражая преимущественно бронхи и бронхиолы, вызывая обструкцию нижних дыхательных путей. RSV передается не только воздушно-

капельным путем, но и контактно-бытовым (через одежду, руки персонала, предметы медицинского ухода и т.д.) [32, 33].

Бокавирус – ДНК-содержащий вирус, семейства *Parvoviridae*. Известно два генотипа бокавируса – ST1 и ST2. Бокавирусные инфекции могут возникать в течение всего года, но максимальное число больных регистрируется осенью (октябрь-ноябрь). Наиболее восприимчивы к инфекции дети от 1 до 3 лет [34, 35].

Метапневмовирус (HMPV), РНК-содержащий вирус, семейства *Parapoxviridae*. Метапневмовирус был открыт в 2001 г., поэтому в настоящее время изучен недостаточно. В настоящее время идентифицировано два генотипа вируса (А и В) и по два субтипа в каждом из них. Метапневмовирус генетически близок к респираторно-синцитиальному вирусу. Пик активности вируса приходится на конец зимы и начало весны. Метапневмовирус наиболее широко распространен среди детей [36, 37].

Коронавирусы. Коронавирус – крупный РНК-содержащий вирус, семейства *Coronaviridae*. Существует более 30 подтипов вирусов. Среди людей циркулируют коронавирусы подтипов 229E, NL63, OC43, HKU1. Все четыре субтипа регистрируются в течение всего года, пик активности приходится на зимние месяцы. Установлено, что коронавирусы NL63 и HKU1 вызывают поражение нижних отделов дыхательных путей, а коронавируса 229E и OC43 – верхних отделов дыхательных путей [26, 38].

Коронавирусы были известны как возбудители острых респираторных заболеваний человека и животных, однако не относились к числу опасных вирусных инфекций. Однако в последние годы появились три новых вируса, вызывающих

тяжелую респираторную инфекцию у людей: SARS-CoV-1, MERS-CoV и SARS-CoV-2 [39].

Коронавирус SARS-CoV-1 вызвал эпидемию в 2003 году в 33 странах мира (наибольшее количество заболевших было зарегистрировано в Китае, Сингапуре и Канаде), с общим числом заболевших 7761 человек, у 623 (8,0%) из них заболевание закончилось летальным исходом [40].

С сентября 2012 года на Ближнем Востоке регистрируются случаи новой инфекции, вызванные коронавирусом MERS-CoV, летальность, по данным ВОЗ, составляет около 43%. Предполагают, что инфицирование людей происходит при контакте с верблюдами, а также при посещении животноводческих ферм. Подтверждена возможность передачи MERS-CoV от человека к человеку при близком контакте, что спровоцировало вспышки внутрибольничной инфекции [41, 42].

Пандемия COVID-19 была вызвана распространением коронавируса SARS-CoV-2. Вспышка заболеваемости вирусом впервые была зафиксирована в г. Ухань (Китай), в декабре 2019 года. Всемирная организация здравоохранения 30 января 2020 года объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта — определила создавшуюся ситуацию пандемией [33, 43].

1.1. Этиология ОРВИ в Узбекистане

В ходе модернизации эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ в Узбекистане в 2007-2011 гг., был внедрен новый высокоспецифичный и высокочувствительный метод лабораторного контроля – полимеразная цепная реакция (ПЦР) [44, 45].

Davlat Ilmiy Tibbiyot
kutubxonasi

№/№

В Узбекистане системный лабораторный контроль за гриппом, на основе ПЦР, начали проводить в г. Ташкенте, с 2011г. За 2011-2020 гг. (8 сезонов), у обследуемых больных ОРВИ была выявлена циркуляция всех типов и подтипов вирусов сезонного гриппа (Табл.1).

Таблица 1.

Динамика удельного веса и этиологической структуры сезонного гриппа (в %%).

Сезоны	Удельный вес гриппа	В том числе типы и подтипы		
		A/H1N1pdm09	A/H3N2	B (Victoria)
2011-12 гг.	55,6	8,9	17,8	28,9
2012-13 гг.	51,7	1,5	17,4	32,8
2013-14 гг.	34,1	20,3	13,8	0
2014-15 гг.	33,3	0	22,4	10,9
2015-16 гг.	42,1	20,9	0,4	20,9
2016-17 гг.	17,2	0	13,1	4,1
2017-18 гг.	11,2	7,5	0,4	3,3
2018-19 гг.	14,6	2,3	10,8	1,5
2019-20 гг.	24,1	4,4	0	19,7

Соотношение типов и подтипов вирусов гриппа менялось не только в разные сезоны, но и в динамике каждого сезона. Соотношение и превалирование тех или иных штаммов вирусов гриппа в значительной мере определяло интенсивность и длительность эпидемического периода заболеваемости.

В сезон 2019-2020 гг. впервые в Узбекистане была выявлена циркуляция вируса гриппа типа В линии Victoria.

Лабораторный контроль за ОРВИ, на основе ПЦР проводили в рамках дозорного надзора в г. Ташкенте в 2013-2018 гг. (4 сезона) (Табл.2).

Таблица 2

Удельный вес и этиологическая структура заболеваемости ОРВИ (в %%).

Сезоны	Уд.вес ОРВИ	Из них						
		АД	БК	КВ	МП	ПГ	РВ	РС
2013-14 гг.	57,0	1,0	0	0	4,0	4,0	11,0	37,0
2014-15 гг.	20,1	1,2	0	0	3,6	2,4	6,7	6,1
2015-16 гг.	22,7	0,7	0,7	0,4	0,7	1,4	7,2	11,5
2016-17 гг.	32,4	2,1	0,0	1,4	1,4	2,1	17,2	8,3
2017-18 гг.	29,1	1,2	1,2	0,0	2,3	2,3	7,0	15,1

Из большого многообразия респираторных вирусов, помимо вирусов гриппа выявляли: аденовирус (АД), бокавирус (БК), человеческий сезонный коронавирус (КВ), метапневмовирус (МП), вирус парагриппа (ПГ), риновирус (РВ), респираторно-синцитиальный вирус (РС). Из них наиболее часто выявляли респираторно-синцитиальный вирус [46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53].

1.2. Вирусный фактор в этиологии острых пневмоний

Пневмония является одной из самых актуальных проблем современной медицины. Проблема пневмонии во многом обусловлена тем, что, с одной стороны, достигнуты впечатляющие результаты в повышении эффективности химиотерапии, а с другой стороны, происходит увеличение числа случаев с тяжелого течения болезни и летальных исходов [54]. По данным ВОЗ, летальность детей первых 5 лет жизни, по причине пневмоний, доходит до 25%. Во всем мире пневмонии занимают 4 место в структуре причин смерти после сердечно-сосудистой патологии, онкологических

заболеваний и цереброваскулярной патологии, а среди инфекционных болезней – 1-е место [55, 56, 57].

Основным этиологическим фактором пневмонии считалась бактериальная (пневмококковая) инфекция. Исследования последних лет, показали, что большое значение в возникновении пневмонии имеют вирусы [58]. К сожалению, в практике этиология пневмонии часто остается не установленной, что затрудняет проведение этиотропной терапии и обуславливает неблагоприятные исходы заболевания [59, 60].

Лабораторное обследование методом ПЦР больных острой пневмонией в Узбекистане, проведенное в ранние сроки заболевания, показало у большинства из них (76,6%) наличие вирусного фактора в этиологии заболевания (Рис.2).

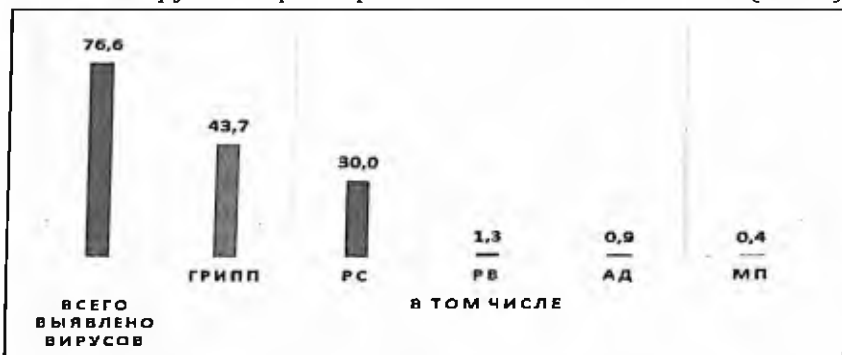


Рисунок 2. Выявлено респираторных вирусов у больных острой пневмонией (%).

Во всех возрастных группах больных острой пневмонией, в качестве этиологического фактора преобладали вирусы гриппа (43,7%) и респираторно-синцитиальной инфекции (30,0%). Реже у больных острой пневмонией выявляли риновирус (1,3%), аденовирус (0,9%) метапневмовирус (0,4%) [61].

1.3. Распространенность ТОРИ в Узбекистане.

Показатели заболеваемости ТОРИ позволяют оценивать медико-социальное бремя гриппа и других ОРВИ как в популяции, так и в отдельных возрастных группах. А сам уровень заболеваемости ТОРИ является одним из важных и чувствительных индикатором эпидемической обстановки в регионе.

Надзор за тяжелыми острыми респираторными инфекциями в Узбекистане начали проводить с 2008 г. [7]. В 2014 г. систему надзора усовершенствовали в соответствии с рекомендациями ВОЗ [2] и ввели определение ТОРИ [62].

Упорядоченный надзор за ТОРИ в Узбекистане начали проводить с сезона 2014-2015 гг. Показатели уровня заболеваемости ТОРИ колебались в разные сезоны в пределах от 17,9 до 110,7 на 100 тысяч населения. Высокий уровень ТОРИ с одной стороны связан, как со степенью патогенности циркулирующих вирусов гриппа и других ОРВИ, так и с полноценностью регистрации случаев ТОРИ, а с другой стороны с поздней обращаемостью и выявлением больных, отсутствием противовирусной терапии на ранних этапах заболевания. Наиболее высокий уровень заболеваемости ТОРИ в до пандемического периода, оказался у детей самой младшей возрастной группы 0-2 года (в 6,5-13,3 раза выше средневозрастных показателей).

В период пандемии новой коронавирусной инфекции в Узбекистане, учет больных COVID-19 основывался на положительных результатах лабораторного обследования на маркеры пандемического вируса SARS-CoV-2. Такая система учета не в полной мере отражает уровень заболеваемости, поскольку во многом зависит от количества обследованных больных и достоверности лабораторных тестов. Поэтому,

фактическая заболеваемость COVID-19 была выше, чем это было выявлено при тестировании методом ПЦР [63, 64, 65].

Больных COVID-19, не имеющих лабораторного подтверждения диагноза, при госпитализации в лечебное учреждение с проявлениями острого респираторного заболевания, обычно учитывают, как больных ТОРИ и острой пневмонией (ОП). Среди больных COVID-19, основную часть составляли взрослые лица [66]. Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 с ТОРИ и ОП у взрослых, показал наличие прямой корреляционной связи заболеваемости COVID-19 и суммарной заболеваемости ОП и ТОРИ. То есть, с ростом заболеваемости COVID-19, увеличивалось количество больных ОП и ТОРИ, за счет не выявленных больных COVID-19.

1.4. Бремя ТОРИ в Узбекистане

Наиболее тяжелым и социально значимым бременем ТОРИ являются летальные исходы от самих заболеваний, их осложнений и от отдаленных последствий. Согласно последним оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире ежегодно отмечаются 290-650 тысяч случаев смерти, связанных с гриппом и его последствиями [1]. Опубликованных данных по Узбекистану о количестве умерших от ТОРИ и их осложнений фактически не имеется. Единственное упоминание о бремени гриппа в Узбекистане за 2012 г. (7500 умерших от инфекций нижних дыхательных путей, или 4,4 % от общего количества умерших) имеется на сайте ВОЗ [67]. Определение количественных показателей бремени ТОРИ важно для реальной оценки эпидемической обстановки в стране, расчета и обоснования необходимых затрат на меры по снижению бремени ТОРИ, а также для оценки их эффективности.

Необходимо различать причины смерти непосредственно от ТОРИ, их осложнений и причины смерти от их последствий. Смерть, вызванная непосредственным воздействием вирусов на организм и осложнений, возникших в период инфекционного процесса, наступает в период патогенеза самого острого респираторного заболевания и во многом связана с вирулентностью циркулирующих вирусов. Для установления смерти от гриппа или другой ОРВИ и определения ее уровня необходима этиологическая расшифровка острых респираторных инфекций у больных и прослеживание исходов заболевания. Наибольшее количество смертных случаев от гриппа, ОРВИ связано непосредственно не с этими заболеваниями, а с осложнениями вызванными этими инфекциями. Смерть от осложнений гриппа, ОРВИ возникает в след за острым респираторным заболеванием от отдаленных осложнений, связанных с ним или воздействием на патогенез сопутствующих или присоединившихся заболеваний. К ним относятся: вторичные пневмонии, осложнения со стороны сердечно-сосудистой, центральной нервной и мочевыводящей систем. Определить их уровень крайне сложно. Для описания увеличения смертности, которое происходит во время сезонного периода из-за осложнений и удаленных последствий гриппа, ОРВИ применяется понятие «избыточная смерть» [68]. Существуют разные методы оценки летального бремени гриппа. Например, в России смерть от гриппа регистрируют в тех случаях, когда летальный исход наступает на фоне острой инфекции. В ряде стран используют понятие «отсроченной смерти» обусловленной гриппом и его осложнениями [69]. В Узбекистане, несмотря на наличие утвержденного порядка учета летальных случаев от острых респираторных инфекций [62], регистрируют только единичные случаи летальных исходов, а случаи смерти от отдаленных последствий гриппа

и ОРВИ вообще не учитывают. Число случаев смерти от сезонного гриппа является оценочным показателем. Для его получения используются статистические модели, предназначенные для расчета, так называемой, избыточной смертности в период широкой циркуляции вирусов гриппа среди данной популяции [69].

Анализ данных Государственного комитета по статистике Республики Узбекистан количества умерших по Узбекистану за 2009-2017 гг., показал наличие прямой корреляционной связи роста заболеваемости острыми респираторными инфекциями с ростом смертности.

Уровень избыточной общей смертности в сезоны 2009-2017 гг. составил 2916 – 9578 умерших (10,66 до 33,37 на 100 тысяч населения). Избыточное количество умерших от болезней органов дыхания составило в разные сезоны, от 727 до 1140 человек (2,64 - 3,97 на 100 тысяч населения).

Наиболее высокий уровень общей смертности был у пожилого населения старше 60 лет (средний показатель – 3616,18 на 100 тыс. населения данного возраста), а также у детей в возрасте 0-2 г. (средний показатель – 480,12 на 100 тыс. населения). При анализе смертности по от болезней органов дыхания, была выявлена обратная закономерность. Наиболее высокий уровень общей смертности оказался у детей в возрасте 0-2 г. (средний показатель – 151,77 на 100 тыс. населения данного возраста), и у пожилого населения старше 60 лет ниже (средний показатель – 114, 53 на 100 тыс. населения) [5].

Уровень смертности от ТОРИ зависит от 2-х основных факторов: медико-социального и биологического. Влияние медико-социального фактора на уровень смертности определяется удельным весом контингентов риска среди всего населения. К ним относятся: дети младшего возраста,

пожилые люди, больные хроническими заболеваниями системных органов, беременные женщины. Влияние биологического фактора определяется соотношением циркулирующих вирусов и степенью их патогенности. Каждый сезон происходит чередование доминирования разных подтипов вирусов гриппа, почти ежегодно возникают новые антигенные мутации вирусов с различной степенью патогенности. Меняется также соотношение контингентов риска. Поэтому каждый сезон заболеваемости имеет свои характерные особенности.

Возможность влияния на уровень избыточной смертности в период заболеваемости гриппом и ОРВИ зимних климатических факторов и связанных с ними случаев смерти от воздействия низкой температуры и уличного травматизма, учитывая климатические условия в Узбекистане в последние годы – минимальная.

В период пандемии нового коронавируса в Узбекистане, по официальным данным, в 2020 г. было зарегистрировано 614 смертей от COVID-19. По данным Государственного комитета Республики Узбекистан по статистике [70], в период разгара заболеваемости COVID-19 в 2020 г. (июнь–декабрь) в республике было зарегистрировано 114770 смертей. За тот же период 2019 года (до начала пандемии) было зарегистрировано 91379 смертей. Следовательно, в период первой волны пандемии умерших была на 23391 человека (25,9%) больше, чем в допандемический период. Количество слишком большое, чтобы это можно было объяснить статистическими колебаниями. Данные ежемесячной смертности по Узбекистану за 2021 г. пока не были опубликованы.

1.5. Вирусная этиология ТОРИ

Изучение вирусной составляющей этиологической структуры ТОРИ начали проводить в г. Ташкенте с 2012 г. в рамках дозорного надзора. У больных ТОРИ удельный вес гриппа, в разные сезоны, составлял от 12,8% до 69,9%. Вирусы гриппа у больных ТОРИ выявляли в 1,2-2,8 раза чаще, чем у больных не тяжелыми формами острых респираторных инфекций. Наличие прямой сильной корреляционной связи между распространенностью гриппа и уровнем заболеваемости ТОРИ, указывает на ведущую роль гриппа в формировании ТОРИ. Расчет шансов риска формирования ТОРИ, показал, что у больных гриппом риск развития ТОРИ оказался в 1,6 раза выше, чем у остальных больных острыми респираторными инфекциями.

У обследованных больных ТОРИ были выявлены все типы и подтипы вирусов сезонного гриппа (А/Н1N1pdm09, А/Н3N2 и В) (Рис.3).

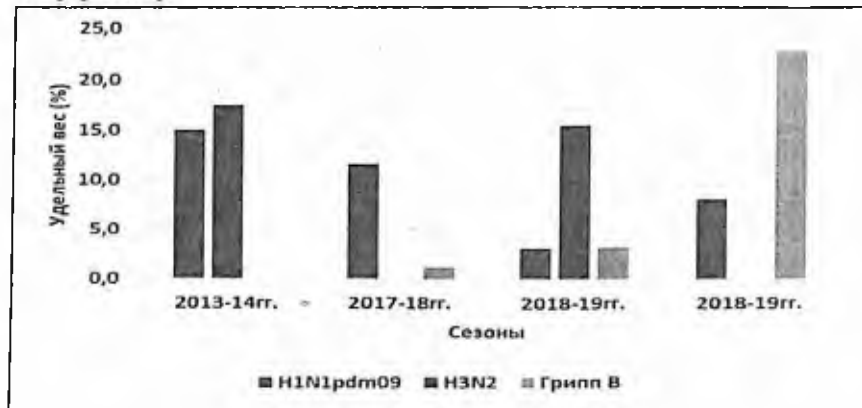


Рисунок 3. Этиологическая структура гриппа у больных ТОРИ

Не было выявлено постоянно доминирующего штамма вируса гриппа, формирующего частоту ТОРИ. Соотношение подтипов вирусов гриппа у больных ТОРИ менялось в разные сезоны, в зависимости от эпидемической обстановки.

При обследовании больных ТОРИ методом ПЦР, у 56,7% выявляли наличие вирусов респираторных инфекций (Рис.4). Чаще всего, выявляли респираторно- синцитиальный вирус (37,2%), преимущественно у детей младшего возраста. Другие респираторные вирусы выявляли значительно реже: риновирус – 6,2%; метапневмовирус – 5,7%; аденовирус – 5,2%; вирус парагриппа – 1,5%, бокавирус – 1,2%. Превалирование респираторно-синцитиального вируса свидетельствует о его активной роли в формировании ТОРИ.

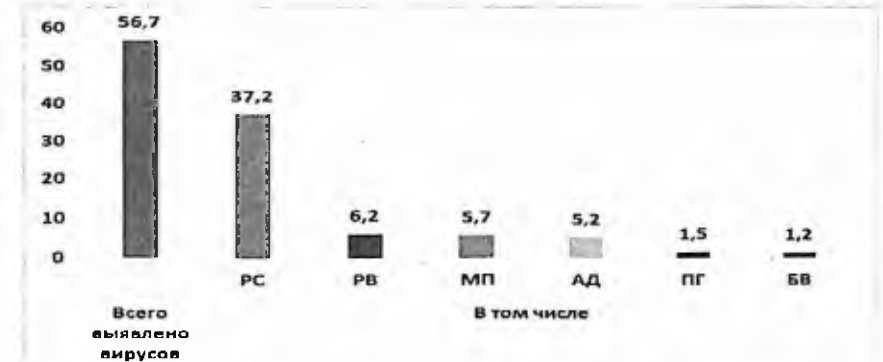


Рисунок 4. Этиологическая структура респираторных вирусов у больных ТОРИ (%).

Респираторно-синцитиальная инфекция по уровню распространения среди населения и серьезности медицинских последствий для здоровья человека, является одной из наиболее актуальных острых респираторных вирусных инфекций после гриппа и характеризуется преимущественным поражением нижних отделов дыхательных путей на ранних этапах заболевания. Респираторно-синцитиальной

инфекции принадлежит лидирующая роль в развитии инфекции нижних дыхательных путей у детей младшего возраста [5, 61].

У 58,3% больных ТОРИ была выявлена вирусно-бактериальная респираторная инфекция. Из патогенных бактерий были выявлены *Streptococcus Pneumonia* (29,2%), *Streptococcus Aureus* (16,7%), *Enterobacter spp.* (8,3%), *Klebsiella spp.* (4,1%).

С началом пандемии COVID-19 в Узбекистане, причиной большей части ТОРИ является вирус SARS-CoV-2 и его мутантные варианты, в основном в периоды волнового подъема заболеваемости COVID-19 [71].

В природе существует несколько тысяч штаммов вируса SARS-CoV-2. Их принято объединять в крупные группы, называемые «кладами». Техническая консультативная группа ВОЗ по эволюции вируса SARS-CoV-2 (TAG-VE) разделила варианты вирусов на 3 группы:

1. Вариант, вызывающий озабоченность (VOC), – это вариант, в отношении которого имеются данные об усилении трансмиссивной, пагубных изменениях в эпидемиологии COVID-19, более тяжелом течении заболевания (например, увеличение количества госпитализаций или смертей), значительном снижении нейтрализации специфическими антителами, снижение эффективности лечения или вакцин, сбои в диагностике. Это штаммы вируса SARS-CoV-2 Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2), Омикрон (B.1.1.529). Омикрон в настоящее время обладает наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2.

2. Вариант, вызывающий интерес (VOI), – это вариант со специфическими генетическими маркерами, которые были

связаны с изменениями в связывании с рецептором, сниженной нейтрализацией специфическими антителами, сниженной эффективности лечения, потенциальным диагностическим воздействием или прогнозируемым увеличением трансмиссивности или тяжести заболевания или другие очевидные эпидемиологические воздействия, свидетельствующие о возникающем риске для глобального общественного здравоохранения. К ним относят варианты Лямбда (C.37) и Мю (B.1.621) [72, 73].

3. Прочие. Варианты, не вызывающий озабоченность или интерес. Это варианты: Эпсилон (B.1.427, B.1.429), Дзета (B.1.1.28), Эта (B.1.525), Тета (B.1.1.28), Йота (B.1.526), Каппа (B.1.617.1) [74].

В Узбекистане было подтверждено выявление генетических вариантов вируса SARS-CoV-2: Альфа, Дельта и Омикрон [74].

Омикрон — это общий термин для нескольких близкородственных линий коронавируса SARS-CoV-2 (включает линию Pango B.1.1.529 и потомки линий Pango BA.1, BA.1.1, BA.2 и BA.3.). В настоящее время наиболее распространенной из них является линия BA.1. Однако, все больше стран, особенно в Азии и Европе, сообщают об увеличении числа случаев, вызванных вариантом BA.2. Хотя штаммы BA.1 и BA.2 очень схожи, но между ними имеется 20 мутантных различий в генах и S-антигене. Нет данных, позволяющих предположить, что BA.2 приводит к более тяжелому заболеванию, чем предыдущие подварианты Omicron. BA.1 и BA.2 «можно рассматривать как две эпидемиологически в значительной степени эквивалентные подлинии Омикрона».

По данным ВОЗ, в странах, где распространяется BA.2 показатели госпитализации не растут. Как и в случае с предыдущими вариантами, эксперты считают, что вакцины

будут по-прежнему достаточно эффективны против тяжелых заболеваний, госпитализации и смерти. ПЦР-тест обнаруживает все варианты Омикрона [75].

Для вирусов, ареалом обитания которых является человеческая популяция, существует закономерность – чем выше у вируса трансмиссивность, тем интенсивнее эпидемический процесс, и тем скорее происходит появление нового мутантного варианта и смена вируса.

Глава 2. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ОРВИ

2.1. Биологический материал для исследования

Важным моментом исследования является правильный выбор, отбор, хранение и использование биологического материала.

Для определения возбудителя инфекции верхних дыхательных путей исследуются мазки со слизистой оболочки носоглотки и задней стенки ротоглотки. Максимальная концентрация вирусов в этих отделах достигается на 2-3 день от момента появления симптомов заболевания. В связи с этим, брать материал для исследования у пациентов следует как можно раньше (не позднее вторых суток), поскольку в более поздние сроки не исключена возможность отрицательного результата или суперинфекции при контакте с другими пациентами [76, 77].

У больных с заболеванием нижних дыхательных путей для исследования используют: мокроту (при глубоком откашливании), плевральную жидкость, эндотрахеальные аспираты из трахеи, бронхоальвеолярный лаваж или промывные воды бронхов. В случае невозможности получения материала из нижних дыхательных путей, при исследовании для выявления респираторных вирусов, допустимо использование мазков из верхних дыхательных путей (мазки со слизистой носоглотки из нижнего носового хода и мазки со слизистой задней стенки ротоглотки). В случае летального исхода с целью определения этиологии инфекции исследуется посмертный (аутопсийный) материал [77].

2.2. Методы лабораторной диагностики ОРВИ

Лабораторные методы, применяемые с целью этиологической диагностики вирусных инфекций верхних и нижних дыхательных путей, подразделяют на прямые (выделение вируса, обнаружение генома или антигенов вируса) и косвенные (обнаружение специфических антител к вирусу) [76]. В настоящее время в практическом здравоохранении Узбекистана, для этиологической расшифровки ОРВИ применяют два типа диагностических тестов:

- для использования в условиях лаборатории;
- для использования непосредственно при больном.

2.3. Тесты для использования в условиях лаборатории

2.3.1. Выявление вируса

В последние годы в лабораторной диагностике все большее распространение стали получать методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), направленные на выявление специфических фрагментов ДНК или РНК возбудителей. Одним из наиболее распространенных является метод ПЦР. Процесс амплификации основан на многократном увеличении числа копий фрагмента нуклеиновых кислот (ДНК/(кДНК)/РНК), что позволяет обнаружить специфичный участок генома возбудителя с целью его идентификации. Преимуществами данного метода являются высокие аналитические и диагностические показатели чувствительности и специфичности [78].

Именно благодаря внедрению МАНК были обнаружены ранее неизвестные респираторные вирусы: метапневмовирус, бокавирус, сезонные и коронавирусы (hCov HKU1 и hCov NL-63)

и новые риновирусы. Использование в качестве мишени специфичных консервативных участков генома вирусов гриппа обуславливает высокие показатели диагностической чувствительности ПЦР, приближающихся к 100% (90,5—97,6%) [79]

При диагностике вирусных инфекций дыхательных путей предпочтительно использовать мультиплексные тесты, позволяющие обнаруживать не один, а несколько возбудителей ОРВИ в одной ПЦР [80].

Наиболее специфичны и чувствительны тесты на основе ПЦР с гибридизационно-флюоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью независимо от локализации инфекционного процесса, его длительности, наличия или отсутствия клинических проявлений и их выраженности [81].

В Узбекистане ПЦР тест применяют для определения возбудителей таких ОРВИ, как: Грипп типа А (H1N1pdm09, H3N2) и В (линии Виктория и Ямагата), Аденовирус, Бокавирус, сезонный Коронавирус, пандемический Коронавирус SARS-CoV-2, Метапневмовирус, вирус Парагриппа (I-IV типа), Риновирус, Респираторно-синцитиальный вирус [49].

2.3.2. Определение специфических антител

Для определения наличия в крови специфических антител - иммуноглобулины М (IgM) и иммуноглобулины G (IgG) к вирусам используют метод иммуноферментного анализа (ИФА). ИФА позволяет определять наличие в крови суммарных антител (IgM+IgG), что свидетельствует о контакте человека с вирусом.

Имунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА) - более совершенный метод исследования, который позволяет выявить наличие в крови антител - **отдельно IgM и IgG**. Кроме того, ИХЛА-тест дает возможность провести количественный анализ и рассчитать напряженность иммунитета.

В Узбекистане ИФА и ИХЛА применяют только для определения специфических антител - IgM и IgG к вирусу SARS-CoV-2. ИФА —показывает суммарное количество антител Ig M+G, что свидетельствует о перенесенном или имеющемся заболевании COVID-19. ИХЛА позволяет выявить наличие в крови антител - отдельно IgM и IgG, и определить болен ли человек COVID-19 на момент исследования или уже переболел COVID-19. Антитела IgM выявляются обычно на 7-й день инфекции или на 3-й день от начала заболевания. Наличие IgM говорит о том, что в момент обследования человек болен ОРВИ. Наличие IgG говорит о том, что человек уже переболел, и у него выработался иммунитет к вирусу. Кроме того, ИХЛА-тест дает возможность провести количественный анализ и рассчитать напряженность иммунитета к COVID-19 [82, 83].

2.4. Тесты для использования непосредственно при больном

Для быстрой этиологической диагностики некоторых ОРВИ, в условиях отсутствия возможности или доступности проведения лабораторных исследований применяют, т.н. «экспресс-тесты». Экспресс-тесты основаны на иммунохроматографической реакции «антиген-антила». Анализ обходится дешевле, не требует никакого дополнительного оборудования, результат готов уже через 5-10 минут. При этом чувствительность сертифицированных тестов достигает

более 97%, специфичность — 100%, поэтому экспресс-тест можно считать своего рода более удобной и быстрой альтернативой ПЦР-тестированию для скрининговых целей. В качестве образцов для анализа используются мазки из носа для определения антигена, или кровь для определения антител [84, 85].

Аналитические характеристики экспресс-тестов могут варьировать в широких пределах в зависимости от производителя, условий хранения реагентов и навыков их использования и изменений антигенной структуры возбудителя, и по этой причине они могут давать ложноотрицательные или ложноположительные результаты. В связи с этим при использовании иммунохроматографических тестов, во избежание получения ложноотрицательных результатов, все отрицательные образцы должны быть исследованы методом ПЦР [86, 87].

В настоящее время для диагностики ОРВИ выпускают следующие экспресс-тесты:

- тест для выявления антигена вируса Гриппа типа А и В;
- тест для выявления антигена Аденовируса;
- тест для выявления антигена Респираторно-синцитиального вируса;
- тест на выявление вирусов ОРВИ (Аденовируса, вируса Гриппа типа А и В, Респираторно- синцитиального вируса, Стрептококка группы А);
- тест для выявления антигена вируса SARS-CoV-2;
- тест для выявления специфических антител IgM к вирусу SARS-CoV-2;
- тест для выявления специфических антител IgG к вирусу SARS-CoV-2;
- тест для выявления специфических суммарных антител IgM/IgG к вирусу SARS-CoV-2.

Положительные IgM-антитела указывают на недавно перенесенную или переносимую в момент обследования инфекцию, а положительные IgG-антитела указывают на наличие ранее перенесенной инфекции.

2.5. Дополнительные исследования больных COVID-19

Интерлейкин-6 у больных COVID-19. Обнаружено, что коронавирусы способны приводить к излишнему, нерегулируемому иммунному ответу в организме хозяина — синдрому высвобождения цитокинов. Всё чаще звучит информация о том, что данный вид иммунного ответа является неотъемлемой частью развития дисфункции органов-мишеней и одним из основных факторов заболеваемости и смертности. В том числе он может служить сигналом развития ОРДС у больных COVID-19. Прогрессирование COVID-19 до осложненного заболевания может быть следствием чрезмерного, нерегулируемого иммунного ответа хозяина и аутоиммунного повреждения [88].

«Цитокиновый шторм» — воспалительная реакция в организме, при которой уровень цитокинов в крови резко возрастает, что приводит к атаке иммунитета на клетки и ткани собственного организма, их разрушению и, как следствие, гибели организма [89]. ОРДС может привести к дыхательной недостаточности, которая является причиной смерти у 70 % умерших от COVID-19. Кроме того, мощный выброс цитокинов может привести к полиорганной недостаточности, особенно поражая сердечную, печеночную и почечную системы [90, 91].

D-димер. Это продукт распада фибрина. Определение концентрации D-димеров в крови применяют для диагностики тромбоза. Его главная польза — исключение тромбоэмболии. Кроме того, он используется в диагностике ДВС-синдрома [92]

Анализ на D-димеры показан при подозрениях на тромбоз глубоких вен (ТГВ), легочную эмболию (ТЭЛА) или ДВС-синдром. Выполнение теста на D-димеры в первую очередь позволяет избежать большого числа визуальных исследований, а также является менее инвазивным. Поэтому тест на D-димеры рекомендуется в качестве первоначальной диагностики [93].

Определение уровня прокальцитонина в крови. У людей с острыми респираторными инфекциями использование антибиотиков без необходимости значительно способствует повышению устойчивости бактерий, затрат на лечение и риска неблагоприятных событий, связанных с приемом лекарств. Содержание в крови маркера — прокальцитонина — повышается при бактериальных инфекциях и снижается, когда пациенты выздоравливают от них [94].

Если при коронавирусной инфекции наблюдается повышение прокальцитонина, то это свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции, что указывает на необходимость назначения антибиотиков. Поэтому при ведении больных COVID-19 целесообразно мониторировать Прокальцитонин и С-Реактивный белок [95, 96].

С-реактивный белок. Определение уровня С-реактивного белка позволяет определить алгоритм лечения пациента. Повышение СРБ коррелирует с объёмом поражения лёгочной ткани, и тем самым у нас есть практический выход — значительный рост СРБ (выше 50 мг/л) и «прогрессия» по

результатам компьютерной томографии (КТ), прогрессирование дыхательной недостаточности являются основанием для привлечения противовоспалительной терапии, а никак не модификации антимикробной терапии! [97, 98].

Определение микро-альбумина в суточной моче, соотношение альбумин/креатинин. Используется как скрининговое исследование при почечной и сердечной недостаточности различной этиологии. Обнаружение альбумина в моче (микроальбуминурия) позволяет определить начинающуюся нефропатию и оценить кардиоваскулярный риск. Это дает основание назначения антигипертензивных препаратов, что позволит достигнуть значительного снижения распространенности таких сердечно-сосудистых осложнений как мозговой инсульт и ишемическая болезнь сердца [94, 99, 100].

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТОРИ

3.1. Классификация клинического течения.

Острые респираторные инфекции классифицируют по этиологическому фактору (вирусные, вирусно-бактериальные, бактериальные, неизвестной этиологии), по локализации патологического процесса (верхние и нижние дыхательные пути) и по характеру течения (неосложненное, осложненное). Из них, наибольшее медико-социальное значение представляют тяжело протекающие острые респираторные инфекции, поскольку именно они определяют уровень летальности и основное бремя заболевания. Однако, не было унифицированных критериев определения тяжелого течения острых респираторных инфекций разной этиологии и локализации патологического процесса [55, 56, 101, 102].

ВОЗ предложила выделить все случаи острых респираторных инфекций (коды по МКБ-10: J00-06, J10-18, J20-22) с тяжелым клиническим течением, независимо от их этиологии, в унифицированную группу ТОРИ. Критерием ТОРИ является случай острого респираторного заболевания, возникший в течение предшествующих 7 дней и характеризующийся, помимо других клинических проявлений заболевания, наличием лихорадки 38°C и выше (при осмотре или в анамнезе), кашля, а также признаков дыхательной недостаточности (одышка в покое или частота дыхания ниже возрастной нормы или низкий уровень сатурации) [7, 103].

3.2. Общая клиническая характеристика ТОРИ.

Клинические проявления ТОРИ разнообразны и зависят от особенностей этиологического фактора заболевания, локализации патологического процесса, возраста, пола и преморбидного состояния больного. ТОРИ часто протекают с преимущественным поражением нижних дыхательных путей, могут сформироваться как новое заболевание, развившееся на фоне основного патологического состояния или как отягощение основного патологического состояния и не всегда проявляются в виде пневмонии, а могут быть обусловлены, например, обострением хронической болезни легких или сердца и не проявляют клинических признаков пневмонии [104, 105, 106, 107, 108].

ТОРИ сопровождается выраженными проявлениями синдрома общей интоксикации вплоть до инфекционно-токсической энцефалопатии, гиперпиретической лихорадкой, некротическим характером воспаления и распространенным поражением респираторного тракта. Часто развиваются множественные осложнения и синдромы критических состояний. В ряде случаев начало заболевания приобретает острейший характер с быстрым развитием осложнений и критических состояний, приводящих к летальному исходу [109, 110].

Фульминантные формы ТОРИ встречаются достаточно редко. Для них характерно внезапное начало с гипертермией (более 40,0°C), нейротоксикозом с развитием отека головного мозга, сердечно-сосудистой недостаточностью. Отмечается геморрагический синдром с кровоизлияниями в жизненно важные органы, ДВС-синдром, ОРДС [55, 104, 111].

Интоксикационный синдром. Ведущий клинический синдромом определяющий тяжесть заболевания, основным

проявлением которого является повышение температуры тела и симптомы поражения центральной нервной и сердечно-сосудистой систем организма. Возможно появление головокружения, обморочных состояний, потери сознания, бреда, галлюцинаций, судорог [106].

При ТОРИ инфекционный процесс бурно прогрессирует и с самого начала развивается выраженный синдром нейротоксикоза, клиническими признаками которого являются гипертермия (температуры тела поднимается выше 40°C), с развитием отека мозга, сердечно-сосудистой, дыхательной недостаточности (острый геморрагический отек легких, бронхиолит, стеноз гортани) и ДВС-синдрома [112, 113].

Появление на фоне общемозговых симптомов (головная боль, рвота) клонико-тонических судорог и нарушение сознания вплоть до глубокой комы, являются признаками тяжелого поражения центральной нервной системы. У ряда пациентов выявляется очаговая симптоматика (поражение черепно-мозговых нервов, двигательные нарушения по проводниковому типу), а также, в отдельных случаях появление миелитических симптомов и явлений полирадикулоневритов, а также развитие арахноидита, серозного менингита и энцефалита, кровоизлияния в вещество головного мозга [114, 115, 116].

ТОРИ у детей протекает с лихорадкой выше 39,5°C и резко выраженным синдромом общей инфекционной интоксикации. Возможно развитие анорексии, адинамии, заторможенности и тонико-клонических судорог [117].

В период интоксикации происходит **поражение сосудистой системы** организма, что проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью сосудистых стенок, нарушением капиллярного кровообращения и развитием

геморрагического синдрома. Происходят выраженные геморрагические изменения во внутренних органах и головном мозге, образование тромбов в сосудах легких, микротромбов в артериолах и венах. Описаны случаи появления у детей младших возрастных групп крови в моче и кале (мелена) [118, 119, 120, 121].

Длительная гипоксия, гипертензия в малом круге кровообращения способствуют развитию нарушений функционирования сердечно-сосудистой системы, что может привести к появлению синдрома острого легочного сердца, который часто встречается, у детей первых месяцев жизни. Для него характерны резкая тахикардия или эмбриокардия, расширение зоны сердечной тупости вправо, глухость сердечных тонов, снижение артериального давления, значительное увеличение печени [111, 122, 123, 124].

Катарально-респираторный синдром. Вирусы поражают не только эпителий верхних отделов дыхательных путей, но с первых дней заболевания распространяются на бронхолегочный аппарат, с ранним развитием пневмонии, особенно у детей младшего возраста [125, 126].

Характерной особенностью ТОРИ является формирование респираторных и не респираторных осложнений. К респираторным относят осложнения со стороны бронхолегочной системы и ЛОР-органов, к нереспираторным – осложнения со стороны сердечно-сосудистой и нервной системы, а также обострение хронических соматических заболеваний [116, 127, 128].

Вследствие ТОРИ, у больных всех возрастных групп могут развиваться критические состояния, представляющие непосредственную угрозу жизни и здоровью пациента, часто заканчивающиеся летальным исходом. При этом основными критическими состояниями являются:

- инфекционно-токсическая энцефалопатия (ИТЭП)
- острая дыхательная недостаточность (ОДН) - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) и отек легких
- инфекционно-токсический шок (ИТШ)
- острая сердечная и сосудистая недостаточность (ОССН)
- отек головного мозга.

ТОРИ у детей младшего возраста часто ассоциированы с менингитом, энцефалитом, энцефалопатией, атаксией, гемиплегией, миокардитом, стенозирующим ларинготрахеитом, полной поперечной блокадой проводящей системы сердца, болезнью Педжета, синдромом Рея, лейкозом [121, 124].

В соответствии с классификацией осложнений ОРИ в зависимости от патогенеза развития выделяют следующие группы осложнений.

- осложнения, связанные с действием вируса на эндотелий сосудов: «гриппозная геморрагическая пневмония» с возможным развитием синдрома полиорганной недостаточности и декомпенсации хронических соматических заболеваний;

- осложнения, связанные с прямым действием возбудителей на респираторные ткани легкого с преимущественным поражением нижних дыхательных путей: вирусная, хламидийная, микоплазменная и т.д. пневмонии;

- осложнения, связанные со снижением иммунитета: вирусо-бактериальные и вторичные бактериальные пневмонии; отит, тубоотит, гнойные синуситы; обострение хронических инфекционных заболеваний; обострение хронических гнойных очаговых инфекций;

- осложнения, связанные с аутоиммунной перестройкой: синдром Рея; менингит, менингоэнцефалит; полирадикулонейропатия; аутоиммунный миокардит; аутоиммунная

тромбоцитопеническая пурпура; крапивница, токсикодермия [125, 127].

Пневмония может быть вызвана непосредственно вирусом или присоединением бактериальной микрофлоры. Частота развития пневмоний у больных ОРВИ варьирует от 30% до 60%, а у детей до года более 75% [111, 112].

Быстрое прогрессирование **острой дыхательной недостаточности (ОДН)** и развитие субтотального и тотального поражения легких, клинически проявляющихся выраженной одышкой и тяжелой гипоксемией, являются наиболее частыми признаками тяжелой пневмонии. В развитии ОДН важную роль играет присоединение бактериальной инфекции. Наиболее частый возбудитель, вызывающий бактериальные осложнения при тяжелой пневмонии – *Streptococcus pneumoniae*, второй по частоте встречаемости *Staphylococcus aureus*, также может вызывать осложнения *Haemophilus influenzae*. У больных с пневмонией, вызванной *Staphylococcus aureus*, нередко развивается абсцедирование. Летальность при вирусно-бактериальных пневмониях достигает 70% [113, 118, 128].

У детей до 3-х лет при присоединении бактериальной суперинфекции течение крупа становится волнообразным с длительной и высокой лихорадкой и выраженной одышкой, с выделением вязкой мокроты, которая подсыхая, образует корки, которые закупоривают бронхи, усиливая бронхоспазм и способствуя возникновению ателектазов, с развитием спонтанного пневмоторакса [129].

Основными клиническими признаками ОДН является одышка, акроцианоз, потливость, тахикардия, нарушение ритма дыхания и нервно-психического статуса, которые зависят от степени гипоксемии и гиперкапнии, метаболического или смешанного ацидоза [130, 131].

Острый респираторный дистресс-синдром – это не кардиогенный отек легких и синдром диффузного воспаления легких, которым часто осложняются критические заболевания [132, 133]. Диагноз ОРДС основан на 3 критериях:

- Острое начало (в течение 1 недели)
- Двусторонние затемнения на рентгене органов грудной клетки
- Соотношение PaO_2/FiO_2 (артериальный к вдыхаемому кислороду) ≤ 300 на положительном давлении в конце выдоха (ПДКВ) или непрерывном положительном давлении в дыхательных путях (СРАР) ≥ 5 см H_2O .

ОРДС обусловлен повреждением альвеолокапиллярных мембран, увеличением капиллярной проницаемости и нарушением образования сурфактанта. Это обуславливает появление признаков нарастающей легочной гипертензии и синдрома острого легочного сердца. Наблюдается чувство нехватки воздуха, частое храпящее дыхание, тахикардия, профузная потливость, резко выраженная бледность, цианоз, рефрактерность к кислородотерапии, регистрация массы хрипов над легкими при физикальном обследовании. При рентгенологическом исследовании наблюдается мутный фон легких с так называемым симптомом «снежной бури» и двусторонними инфильтратами неправильной облаковидной формы. Накапливающаяся при ОРДС жидкость располагается в задненижних отделах легкого, поэтому при всей мозаичности поражения прямой рентгенографический снимок покажет картину массивного двустороннего поражения легких [118, 134].

Механизм формирования отека легких у больных ТОРИ, как правило, мембраногенный. Первичное нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран легких возникает при развитии и прогрессировании как ОРДС, так и

вторичной пневмонии. Однако, при наличии сопутствующей хронической патологии сердечно-сосудистой системы на фоне тяжелого течения вероятно развитие кардиогенного отека легких [118, 135].

Системная воспалительная реакция - «цитокиновый шторм», проявляется резким повышением температуры тела, нарушением механизмов иммунного контроля, нарастанием симптомов интоксикации с вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности. Следствием этого является инфекционно-токсический шок, инфекционно-токсическая энцефалопатия, отек и набухание головного мозга с развитием или усугублением ОДН. Процесс при инфекционно-токсической энцефалопатии развивается по типу острой внутричерепной гипертензии с характерными для нее проявлениями; нарушением сознания, делирием, менингеальными симптомами. Характер и выраженность неврологических расстройств при этом зависят от уровня поражения мозга и соотношения объемов ликвора, крови в сосудах мозга и вещества мозга. Развивающийся отек мозга приводит к коме и судорогам, одновременно нарастает декомпенсация гемодинамики, определяющая исход заболевания. Всегда имеются признаки вовлечения в процесс вегетативной нервной системы, а острый отек/набухание головного мозга сопровождается брадикардией, повышением артериального давления и расстройством дыхания центрального генеза. Возможна гипогликемия, как достаточно частая причина расстройств сознания у детей, что требует контроля уровня сахара крови и, при необходимости, его коррекции. Поражения нервной системы также могут развиваться в результате как токсического воздействия возбудителя и продуктов распада клеток, так и в результате репродукции возбудителя в нервных и

глиозных клетках с развитием невритов (преимущественно лицевого и тройничного нервов). Поражения нервной системы могут развиваться и при наложении бактериальной инфекции с развитием менингитов [127, 136].

ТОРИ часто сопряжено с развитием **полиорганной недостаточности** (почечной, печеночной, мозговой, кроветворения и т.д.), которая определяет неблагоприятный исход. У больных ТОРИ, сопутствующими состояниями часто бывают ожирение (36–72%), гипертония (24,4%), диабет (12,5%), бронхолегочная патология (41%) [55, 56, 136].

Сепсис является угрожающим жизни состоянием и характеризуется системной воспалительной реакцией в ответ на инфекцию, измененной реактивностью организма (преимущественно иммуносупрессией), органной дисфункцией и развитием полиорганной недостаточности и/или шока. Выделяют две формы сепсиса: собственно сепсис и септический шок. Септический шок означает глубокие нарушения кровообращения, а также клеточные и метаболические нарушения, и связан с более высоким риском смертности, чем сепсис в отдельности.

Важно адекватное определение органных повреждений, а при септическом шоке определение уровня лактата в крови. Необходимо определять органную дисфункцию, для чего следует использовать шкалу SOFA и усовершенствованную шкалу qSOFA.

Признаки обычно неспецифичны и проявляются на фоне первичной инфекции. К таким признакам относят общее недомогание, тахипноэ, тахикардию, нарушенное психическое состояние, лейкоцитоз. Выживание зависит от высокого индекса подозрения сепсиса, раннего распознавания и своевременного вмешательства.

Бактериологическое исследование крови, а также бактериологическое исследование всех других потенциально инфицированных жидких сред организма следует проводить в зависимости от симптомов и профиля рисков пациента, желательно перед началом противомикробного лечения [106, 132].

Энцефалит. Это воспаление паренхимы головного мозга, которое связано с неврологической дисфункцией, в частности с нарушением сознания, судорогами, изменениями личности, параличами черепных нервов, нарушениями речи, моторным или сенсорным дефицитом. Является результатом прямого воспаления ткани головного мозга в противовес воспалению оболочки головного мозга (менингита), и может быть, как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Этиологический фактор проявляется примерно в 50% случаев. Патологическое состояние дисфункции паренхимы головного мозга, которое приводит к нарушению сознания и очаговой неврологической симптоматике. Проявляется острым началом с повышением температуры тела и нарушением психического состояния; характерные черты включают головную боль, судороги и очаговую неврологическую симптоматику

Лабораторные и инструментальные методы исследования должны включать бактериологическое исследование крови, нейровизуализацию (желательно МРТ), и анализ спинномозговой жидкости.

Осложнения включают в себя судороги, гидроцефалию и неврологический дефицит (например, нарушения поведения, моторные нарушения) [77, 108, 137].

Вирусный менингит – это воспаление оболочек, которые покрывают головной и спинной мозг (мозговые оболочки), а

также заполненного жидкостью пространства между мозговыми оболочками (субарахноидальное пространство). Проявляется головной болью, головокружением, мельканием «мушек» перед глазами, тошнотой, светобоязнью, ригидностью затылочных мышц.

Диагностика менингита включает в себя: анализ cerebroспинальной жидкости (подсчет клеток, белка, глюкозы), ПЦР ликвора, ПЦР и/или культуры крови, мазка из зева, выделений носоглотки, или стула. Уровень белка слегка увеличивается, (<150 мг/дл). Уровень глюкозы, как правило, нормальный или немного ниже обычного.

Для получения образца спинномозговой жидкости проводят спинномозговую пункцию (люмбальную пункцию). Однако если врачи подозревают наличие повышенного внутричерепного давления, то сначала может быть КТ или МРТ для выявления причин повышенного давления (таких как опухоль и или другое объемное образование в головном мозге). Выполнение спинномозговой пункции, когда давление внутри черепа повышено, может вызвать опасное для жизни нарушение, которое называется дислокация головного мозга. После снижения внутричерепного давления или если обнаружено отсутствие объемного образования, выполняется спинномозговая пункция [138, 139].

Синдром Уотерхауза-Фридериксена (острая надпочечниковая недостаточность, адреналовый геморрагический синдром): кровоизлияние в кору надпочечников, с последующим возникновением кровоизлияний в различные органы. Это наиболее злокачественный вариант токсикоза. При нарастающей гипертермии отмечается резкая бледность с появлением на коже живота, грудной клетки геморрагической сыпи, с последующим развитием сосудистого коллапса (уровень АД катастрофически снижается, тахикардия до 240

сокращений в 1 мин, гипертермия сменяется гипотермией, быстро наступает кома) [108].

Синдром Гассера (гемолитико-уремический синдром с развитием почечной недостаточности, гемолитической анемии и тромбоцитопенической пурпуры) формируется в результате микротромбоза и микроангиопатии почечных клубочков, а также повреждения целостности эритроцитов и тромбоцитов, развивается внутрисосудистая гемолитическая анемия и тромбоцитопения, гипонатриемия, гипохлоремия, гиперкалиемия. Появляется слабость, сонливость, раздражительность, бледность с желтушным оттенком, пастозность лица, часто петехиальная или звездчатая, нередко геморрагически-некротическая сыпь, рвота «кофейной гущей», макрогематурия и протеинурия, нарастающая сердечная и дыхательная недостаточность, может наступить смерть от прогрессирующего коллапса [140].

Рабдомиолиз — патологический синдром, возникающий в связи с массивным поражением поперечнополосатых мышц. Клиника характеризуется миалгией и типичным миозитом с отеком тканей конечностей, миоглобинемией, миоглобинурией и высоким уровнем креатининфосфокиназы. Массивная миоглобинурия (>70-90 мг/л), повреждающая почечные извитые канальцы является основной причиной развития почечной недостаточности [141].

Синдром Гийена-Барре - острая аутоиммунная воспалительная полирадикулоневропатия, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности, вегетативными расстройствами [142].

Лабораторно-инструментальные обследования.

При клинических лабораторных обследованиях у больных ТОРИ выявляют тромбоцитопению, лейкопению и

относительную лимфопению. Часто обнаруживают нарушение микроциркуляции, повышение агрегации тромбоцитов, увеличение вязкости крови. Изменение свертывающей и противосвертывающей систем может характеризоваться значительным повышением времени свертываемости крови, снижением протромбинового индекса [143, 144].

В общем анализе мочи у больных ТОРИ изменения выявляются при развитии инфекционно-токсической почки и остром повреждении почки [145]

При ТОРИ отмечали значительное повышение трансаминаз без изменения уровня билирубина (рабдомиолиз), амилазы, мочевины, креатинина, что свидетельствовало о развитии синдрома полиорганной недостаточности [108].

При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный или междолевой выпот. Достаточно часто выявляются двусторонние (62%) и мультидолевые (72%) легочные инфильтраты [146, 147, 148].

Компьютерная томография легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при первичной вирусной пневмонии, являются двусторонние инфильтраты в виде «матового стекла» или консолидации, имеющие преимущественно перибронховаскулярное или субплевральное распространение и локализованные в нижних и средних долях легких [145, 149, 150].

Ультразвуковое исследование имеет ограниченное применение при оценке состояния легких, однако периферическая локализация воспалительных изменений при респираторной инфекции позволяет оценивать динамику заболевания в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии по количеству визуализируемых В-линий. В-линии представляют собой вертикальные гиперэхогенные линии (артефакты), которые движутся вместе с дыханием. В норме в одном межреберном промежутке визуализируется до трех В-линий, которые не сливаются между собой. Отрицательная динамика проявляется увеличением количества визуализируемых В-линий с тенденцией к их сливанию. Развитие консолидации легочной паренхимы приводит к улучшению ее визуализации, вплоть до картины «опеченения» легкого. Изменения визуализируются преимущественно в задне-базальных отделах легких. Ультразвуковое исследование также позволяет выявить плевральный выпот и оценить его объем [151, 152, 153, 154].

Электрокардиографию в стандартных отведениях рекомендуется проводить всем больным ТОРИ. В настоящее время известно, что при вирусной инфекции, помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний увеличивает риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда антибактериальных препаратов. На ЭКГ отмечаются нестойкие, быстро проходящие изменения; снижение и зазубренность зубца Р, снижение зубца Т в нескольких отведениях, относительное удлинение интервалов Q-T и P. Стойкая тахикардия в разгаре болезни у детей старшей возрастной группы является неблагоприятным признаком развития тяжелого течения болезни [155].

Пульсоксиметрия позволяет выявить недостаточное насыщение крови кислородом. Однако пульсоксиметрия не дает информации о уровне гемоглобина в крови, а только об уровне наличия кислорода в гемоглобине.

Низкий уровень сатурация крови кислородом объективно свидетельствовал о прогрессирующей гипоксемии и развитии острой дыхательной недостаточности. При первичном осмотре, измерение сатурации пульсоксиметром позволяет объективно выявлять больных с дыхательной недостаточностью на 10% больше, чем при подсчете частоты дыхания [105, 156, 157, 158].

При осложнениях у больных ТОРИ необходима консультация смежных специалистов: врача-невролога (при явлениях менингоэнцефалита), врача-пульмонолога (при наличии признаков пневмонии), врача-гематолога (при выраженных гематологических изменениях и геморрагическом синдроме), врача-кардиолога (при присоединении симптомов миокардита, острой сердечно-сосудистой недостаточности), врача-акушера-гинеколога (при развитии ТОРИ на фоне беременности).

3.2. Клиническая характеристика ТОРИ у детей.

Проявление интоксикации у детей с ТОРИ начинается с пиретической лихорадки (39,0-40,9С°), трудно поддающейся купированию жаропонижающими препаратами. Описаны отдельные случаи лихорадки у больных ТОРИ выше 41С° - гипертермический синдром, в результате которого развивается критическое состояние вплоть до летального исхода.

Чем выше вирусная нагрузка, тем выраженнее будет процесс интоксикации. Учитывая, что максимальный уровень вирусемии наблюдается в первые 24-48 часов заболевания,

важным является назначении противовирусной терапии в ранние сроки болезни [102].

У детей больных ТОРИ часто возникает нарушение сознания, в большинстве случаев (91,5%) расцениваемое по шкале Глазго, как сопор и даже как кома (8,5%). На фоне интоксикации, у больных ТОРИ могут возникать явления менингизма, что свидетельствует о поражении мозговых оболочек уже на ранних этапах инфекционного процесса [159].

На фоне пиретической лихорадки у детей на 2-3 сутки болезни возможно возникновение судорог клони-тонического характера.

С первых дней заболевания наблюдаются клинические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, падение артериального давления, жалобы на боли в области сердца.

Для детей больных ТОРИ, характерно появление геморрагического синдрома, клинически проявляющегося кровоизлияниями в конъюнктиву глаз, носовыми кровотечениями, петехиями на коже лица, туловища, геморрагиями в зеве. Развитию геморрагического синдрома способствует сосудистая дистония, сопровождающаяся снижением кровенаполнения, расширением просвета капилляров, отеком их стенок, замедленным кровотоком и нарушением кровообращения [160].

На 2-4 сутки появляются признаки поражения бронхов и легких, проявляющиеся жалобами на кашель, боль в области грудной клетки при дыхании. Наряду с этим, больные жалуются на одышку в покое. Отмечается отставание половины грудной клетки на стороне воспаления, больные принимают вынужденное положение тела. Отставание при

дыхании на стороне поражения связано с вовлечением в воспалительный процесс легкого и плевры [161, 162]

У детей поражение респираторного тракта часто внешне проявляется цианозом кожных покровов. По характеру возникновения симптомов данный цианоз являлся центральным, что свидетельствует о возникновении дыхательной недостаточности, вследствие нарушения оксигенации крови [102, 159].

Клиническое течение ТОРИ у детей, также характеризуется жалобами на тошноту и рвоту, боли в животе, локализованную в околопупочной области и в проекции тонкого кишечника, которые, впрочем, носят кратковременный характер. Причины диспепсических симптомов до сих пор мало изучены. Предполагается, что это происходит на фоне высокой лихорадки, в которую вовлечен гипоталамус или является проявлением повреждения вирусами клеток эпителия желудочно-кишечного тракта [161, 163].

У детей больных ТОРИ также возможно появление диареи в течении 1-3 суток. Анализ кала показывает признаки нарушения пищеварения легкой или умеренной степени. Все это указывает на вероятность токсического поражения вегетативного отдела нервной системы и о возможном воздействии респираторных вирусов и/или их токсинов на клетки эпителия кишечника [164].

Практически у всех больных детей течение ТОРИ осложняется развитием острой пневмонии, характеризующейся гипертермией, болями в области грудной клетки, одышкой и острой дыхательной недостаточностью [105].

При ТОРИ, в основном (90,6%) происходит поражение нижних отделов легких (Рис. 5).



Рисунок 5. Локализации очагов острой пневмонии у детей больных ТОРИ

На рентгенограммах обычно видны двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализованы в базальных отделах легких.

В 20-24% случаев, у детей больных ТОРИ на 3-и сутки заболевания развивается инфекционно-токсический шок.

В 4-8% случаев у больных детей отмечают клинические проявления геморрагического синдрома, тромбоцитопению, нарушение свертываемости крови, что свидетельствует о тяжелом поражении сосудистой системы и развитии ДВС синдрома [102, 165].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы у детей встречаются редко, в основном в виде миокардита. Клинически это проявляется систолическим шумом, приглушенностью или глухостью тонов сердца, тахикардией, артериальной гипотензией. Перкуторно можно определить расширение границ сердца. Изменения на ЭКГ видны в виде процессов реполяризации. Также можно видеть повышение

электрической активности желудочков (левого и/или правого), нарушения внутри желудочковой проводимости [120].

Клинический анализ крови может показать снижение уровня гемоглобина, лейкопению, лейкоцитоз, тромбоцитопению, повышение СОЭ, гиперкоагуляцию. У детей больных ТОРИ также выявляли повышение сывороточных трансаминаз АЛТ и АСТ, что вероятно связано с повреждением клеток органов и тканей, интоксикацией, воспалительным процессом и распадом эритроцитов [166].

3.3. Клиническая характеристика ТОРИ у взрослых.

У взрослых ТОРИ начиналась с развития синдрома общей интоксикации. Характерный признак интоксикации у больных ТОРИ фебрильная или пиретическая лихорадка, часто сопровождающаяся ознобом и зачастую нарушением сознания, в основном в виде ступора.

Больные часто предъявляют жалобы на головную боль в височной и лобной части головы, а также в области глазных яблок. Боль в глазных яблоках часто сопровождается фотофобией. Больные также могут жаловаться на миалгию и артралгию (боли в крупных суставах, мышцах рук и ног, поясничной области).

С первых двух дней заболевания у больных наблюдались признаки поражения бронхов и легких: кашель, боль в области грудной клетки, одышка.

У взрослых больных ТОРИ чаще наблюдаются клинические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышенное артериальное давление, боли в области сердца.

Характерным признаком ТОРИ является развитие геморрагического синдрома: кровоизлияния в конъюнктиву глаз, носовые кровотечения, петехии на коже лица и туловища, геморрагии в зеве.

У 5-10% больных в течении непродолжительного времени наблюдается появление тошноты и рвоты, а также диареи. В общем анализе кала отмечаются умеренные признаки нарушения пищеварения.

Наиболее часто (более 60%) течение ТОРИ осложняется развитием острой пневмонии на 3-4 сутки заболевания, которая сопровождается фебрильной и пиретической острой ремитирующей лихорадкой, болями в области грудной клетки, одышкой и острой дыхательной недостаточностью.

При острой пневмонии в основном (87,1%) выявляют поражение нижних отделов легких (Рис. 6).



Рисунок 6. Локализации острой пневмонии у взрослых больных ТОРИ

Примерно на 3 сутки заболевания у четверти больных ТОРИ развивается инфекционно-токсический шок, а также может начаться поражение сосудистой системы в виде ДВС

синдрома, появление клиники геморрагического синдрома, определяться тромбоцитопения и гиперкоагуляция.

Изредка, на фоне выраженной интоксикации может наблюдаться появление признаков менингоэнцефалита. Исследование ликвора у таких больных показывает только наличие повышенного давления [167].

У 6-8% взрослых больных ТОРИ выявляют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде острого миокардита, клинически проявляющегося появлением систолического шума, приглушенностью или глухостью тонов сердца, тахикардией, артериальной гипотензией, расширением перкуторных границ сердца. ЭКГ в основном показывает процессы реполяризации. Может быть отмечено повышение электрической активности желудочков (левого и/или правого) и нарушение внутрижелудочковой проводимости [168].

На 4-5 сутки заболевания может развиваться ОРДС, как наиболее грозное осложнение ТОРИ. Это проявляется стремительным нарастанием признаков острой дыхательной недостаточности (тахипноэ, снижение сатурация менее 90%), тахикардией и артериальной гипотонией.

Лабораторное исследование параметров крови показывает снижения уровня гемоглобина, лейкопению, лейкоцитоз, тромбоцитопению, повышение СОЭ, гиперкоагуляцию, а также повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АЛТ) и аланинаминотрансферазы (АСТ) [105].

3.4. ТОРИ у беременных

ТОРИ у беременных в большинстве случаев имеют сходную клиническую симптоматику: проявления инфекционного токсикоза, поражение дыхательных путей, развитие

дыхательной недостаточности и геморрагического синдрома [169, 170].

Нарушения реологии крови являются важным патогенетическим звеном ТОРИ у беременных, определяющим тяжесть клинического течения, развитие таких жизнеугрожающих состояний как острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), геморрагический синдром, имеющим важное значение в исходе болезни. Изменения гемореологических параметров проявляются ухудшением пластических свойств крови с развитием синдрома повышенной вязкости крови, нарушением деформируемости эритроцитов, повышением уровня фибриногена, Д-димеров, как маркеров тромботического процесса. Изменения реологических показателей крови и отсутствие их полного восстановления на фоне проводимой терапии вызывают необходимость применения антиагрегантов, а также препаратов, улучшающих реологию крови, в течении длительного времени – вплоть до выписки из стационара [171, 172, 173].

В силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период беременности, в случае возникновения ТОРИ беременные подвержены большему риску развития осложнений. ВОЗ включила беременных в группы риска развития тяжелого/осложненного течения респираторных инфекций. Установлено, что беременные больные, требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные; наиболее тяжело протекают респираторные инфекции у пациенток в III триместре беременности; более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в III триместре) нуждаются в интенсивной терапии; увеличивается риск летального исхода у больных ТОРИ в III триместре беременности; преждевременные роды у беременных с ТОРИ наблюдаются в 3 раза чаще; перинатальная смертность в 5 раз выше [169, 174, 175].

Заболевание матери в I триместре беременности повышает риск врожденных пороков развития плода (от 1 до 10%), самопроизвольного прерывания беременности (до 68,5%), а если беременность продолжается, очень вероятно развитие маловодия и задержки развития плода. После инфекции, перенесенной во II триместре (по сравнению с III), чаще развиваются симптомы задержки развития плода, преэклампсия, невынашивание беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, холестааз, пиелонефрит, анемия [176, 177, 178, 179, 180].

Наибольший акушерский риск имеют беременные в разгар респираторной инфекции. У них выше частота преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, преждевременного излития околоплодных вод, кесарева сечения. Тяжелые нарушения гемостаза и микроциркуляции, проявление геморрагического синдрома приводят к акушерским кровотечениям, гематомам в малом тазу [181, 182, 183, 184].

При заболевании женщин в I триместре беременности увеличивается частота самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов, плацентарной недостаточности с многоводием [169].

Выявлено появление различных нервно-психических нарушений и умственного отставания у тех детей, которые родились от матерей, перенесших ТОРИ во время беременности [185].

У матерей имевших в анамнезе ТОРИ во время беременности, рождаются дети с врожденными пороками сердца достоверно чаще, чем у не болевших матерей [185].

Установлено, что при ТОРИ, особенно во второй половине беременности, увеличивается частота асфиксии плода и анемия новорожденного [186].

ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА ТОРИ

К контингенту высокого риска формирования ТОРИ относятся больные ОРВИ, имеющие определенные возрастные особенности и отягощенный преморбидный фон, связанный с наличием хронических патологических состояний или физиологических особенностей систем и органов. К ним относятся: дети раннего и дошкольного возраста (0-6 лет), пожилые люди (65 лет и старше), больные хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой, эндокринной, мочевыделительной систем и наличием иммунодефицитных состояний.

Особую группу контингентов высокого риска ТОРИ составляют беременные женщины и развивающиеся в них эмбрионы человека.

Дополнительными предрасполагающими факторами развития ТОРИ являются позднее обращение или госпитализация больного и отсутствие этиотропного противовирусного лечения [181, 187, 188].

У детей раннего и дошкольного возраста продолжается процесс формирования иммунной системы, тканей легких и дыхательных путей, регуляторного аппарата и механизма условнорефлекторных влияний на сердечно-сосудистую систему. Это обуславливает их повышенную подверженность патологическим факторам респираторных инфекций. Подверженность формированию ТОРИ усиливается при наличии у детей пороков развития или хронических заболеваний нижних дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, почек (с нарушениями выделительной функции), частых заболеваний ОРВИ, бронхиальной

обструкции на фоне недавно перенесенной ОРВИ, а также повышенного индекса массы тела [118, 119, 121].

При частых инфекциях у детей, имеет место нарушение процессов интерфероногенеза и генетической детерминации к выработке интерферонов, что создает предпосылки к развитию вторичного иммунодефицита организма [189].

Повышенный индекс массы тела провоцирует уменьшение дыхательного объема легких и в то же время увеличивает риск развития инфекции дыхательных путей. Статус питания пациента и функционирование легких – тесно взаимосвязанные процессы. Отложение жировых масс в средостении и вокруг ребер значительно снижает податливость стенок грудной клетки, что сопровождается уменьшением функциональной емкости легких и резервного объема выдоха. Прогрессивное увеличение нагрузки при дыхании приводит к утомлению и слабости дыхательных мышц. Нарушение баланса между возможностями дыхательной мускулатуры и ее производительностью способствует развитию острой дыхательной недостаточности у больных [190, 191, 192].

Расчеты показали, что у детей раннего и дошкольного возраста (0-6 л.), шанс формирования ТОРИ был в 3,0 раза выше, чем у детей младше-школьного возраста (7-14 л.) и в 3,9 раза выше, чем у взрослых. У детей с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей шанс формирования ТОРИ был выше в 41,1 раза, у детей с бронхиальной обструкцией на фоне недавно перенесенной ОРВИ в 75,3 раза, у детей с хроническими заболеваниями почек в 6,8 раза и в группе часто болеющих детей в 27,4 раза выше, чем у детей без факторов риска [105].

У взрослых больных высокий риск формированию ТОРИ сопряжен с наличием хронических заболеваний нижних

дыхательных путей (ХОБЛ, бронхиальная астма, бронхиальная обструкция), сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, различные аритмии сердца, атеросклероз, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, порок сердца), эндокринная система (диабет), печени (хронический гепатит в стадии обострения, цирроз печени, неалкогольная жировая болезнь печени), почек (хронический пиелонефрит, гломерулонефрит), иммунодефицит (ВИЧ-инфекция, прием лекарств, подавляющих иммунитет), а также повышенного индекса массы тела (ожирение 1-3 степени) [193, 194, 195].

У больных с хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей шанс риска формирования ТОРИ в 81,9 раза выше, у больных с бронхиальной обструкцией и у больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы в 78,0 раза, у больных с хроническими заболеваниями печени в 109,2 раз и в группе больных с ожирением 3 степени в 130,0 раз выше, чем у больных ТОРИ без хронических патологий [105].

ВОЗ рекомендует с особым вниманием относиться к беременным, как группе высокого риска развития ТОРИ. Показатель летальности среди больных ТОРИ в третьем триместре беременности значительно выше, чем у не беременных женщин. Частота самопроизвольного прерывания беременности достигает 20–25% при осложненном течении ТОРИ. Грозными осложнениями у беременных с ТОРИ могут стать преэклампсия и эмболия легких [180, 182, 196, 197, 198].

При ультразвуковом исследовании у беременных с ТОРИ достаточно часто диагностировалась ретрохориальная гематома. Данная патология встречалась только на ранних сроках беременности и нередко приводила к замершей

беременности. По всей видимости, развитие ретрохориальной гематомы было вызвано повышением ломкости сосудов стенки хориона, при этом внешних проявлений геморрагического синдрома не было ни у одной пациентки [191, 199].

Установлена возможная связь между перенесенным матерью ТОРИ и последующим развитием у ребенка лейкемии, шизофрении, болезни Паркинсона и аутизма, различных неврологических заболеваний и метаболических расстройств [170, 175, 200].

Само состояние беременности является фактором риска развития ТОРИ. У 72,4 % беременных женщин, выявленных с лабораторно подтвержденным гриппом, заболевание было квалифицировано как ТОРИ. Как показали опросы беременных женщин больных ТОРИ, большинство из них были госпитализированы лишь на 3 день заболевания и только половина из них, получали этиотропную противовирусную терапию. У беременных больных ТОРИ достоверно чаще выявляли такие факторы риска, как повышенный индекс массы тела (более 30,0), длительный стаж курения, наличие анемии, хронических заболеваний дыхательной и мочеполовой систем, ТОРЧ-инфекции [120, 201, 202].

ГЛАВА 5. ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ТОРИ

Важное значение придается эффективному этиотропному лечению препаратами с противовирусной активностью.

Для терапии вирусных инфекций применяют две группы препаратов:

- противовирусные химиопрепараты, оказывающие этиотропный эффект за счет подавления активности вирусных ферментов и репродукции вируса;

- иммуномодуляторы, представленные цитокинами, индукторами интерферонов и прочими иммуномодуляторами, которые оказывают противовирусную активность за счет активации фагоцитоза, Т- и В-клеточного ответа.

Существующие специфические противогриппозные химиопрепараты представлены тремя основными группами: ингибиторы М2 каналов, ингибиторы нейраминидазы и ингибиторы эндонуклеазы [203, 204, 205, 206].

Интенсивное и длительное применение *ингибиторов М2-канала* привело к возникновению к ним резистентности большинства вирусов гриппа. В период с 1995 по 2008 гг. произошел рост резистентности вирусов гриппа к амантадину и ремантадину с 1,4 % до 92,3 % [207, 208]. Проведение генотипирования, изолированных в 2005 г. вирусов гриппа А, показало, что более 90 % всех изолятов, имеющих устойчивость к адамантанам, содержали точечные мутации в гене М2-белка [209, 210]. По данным ВОЗ, к 2010 году практически 100 % вирусов гриппа устойчивы к действию амантадина и ремантадина, поэтому дальнейшее применение этих препаратов для профилактики и лечения инфекции гриппа является нецелесообразным. Введение дополнитель-

ных функциональных групп в молекулы адамантанов, вероятно, сможет реанимировать противовирусную активность этих препаратов при последующей доработке. [211, 212].

В данный момент проходят доклинические испытания нового перспективного препарата, производного *ремантадина – гистидил-1-адамантаилэтиламина*. Исследования данного препарата *in vitro* на клеточной культуре МДСК показали, что он уменьшал репродукцию вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 на 91 % А(Н3N2) на 94 %. Испытания *in vivo* на мышах показали эффективность препарата ниже, чем на культуре клеток (40 %), а токсичность соединения была ниже, чем у ремантадина. Поэтому данный препарат можно рассматривать как перспективную субстанцию для проведения дальнейших исследований [213, 214].

Ингибиторы нейраминидазы. Нейраминидаза – поверхностный белок вируса гриппа, играющий важную роль в распространении вируса в клетках-мишенях. В 1990-х годах были синтезированы препараты, ингибирующие функцию НА. Они являются аналогами сиаловой кислоты и конкурентно связываются с активным центром НА, нарушая высвобождение вирусного потомства из инфицированной клетки. В настоящее время ингибиторы НА – единственные препараты, рекомендованные для лечения инфекции вируса гриппа. Основными используемыми во всем мире препаратами ингибиторами НА являются *осельтамивир и занамивир (Рис. 7)*. *Ланинамивир* одобрен для применения в Японии, а *перамивир* – в Китае, Японии, Южной Корее и США [204, 205, 206, 208, 215, 216].

По данным исследований эффективности осельтамивира, отмечалось сокращение времени проявления симптомов гриппа на 21 % (с 122,7 ч. до 97,5 ч.) в сравнении с группой плацебо при условии приема препарата сразу после

появления первых симптомов [217, 218]. Ввиду низкой биодоступности занамивир и ланинамивир вводятся ингаляционно, а перамивир – внутримышечно, что вызывает некоторые ограничения при применении, в отличие от вводимого перорально осельтамивира [219, 220].

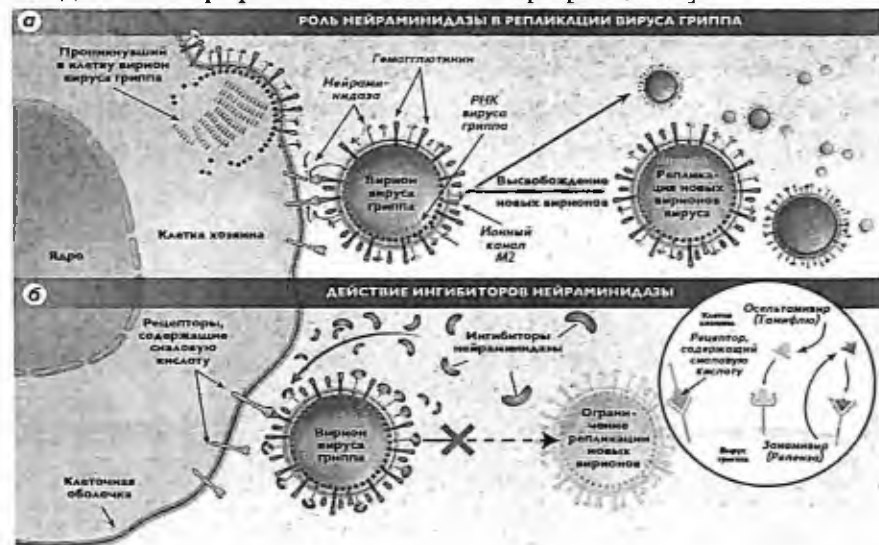


Рисунок 7. Механизм действия ингибиторов нейраминидазы

Ингибиторы NA снижают длительность симптоматики гриппа в среднем, на сутки [221]. Основной их эффект заключается в уменьшения частоты осложнений гриппа, а также снижении частоты госпитализаций и смертельных исходов. Ингибиторы нейроминидазы рекомендованы ВОЗ препаратами первого выбора для лечения больных гриппом [222]. Вместе с тем, при использовании осельтамивира были зарегистрированы побочные эффекты, такие как тошнота, рвота, психоневрологические расстройства, нефро токсичность, гепатотоксичность, аритмии [223]. Профилактический эффект ингибиторов NA не оправдан, так как для этого

необходим 8-недельный курс препарата, а возникновение побочных эффектов снижало бы качество жизни пациентов [204, 212].

С 2007 по 2009 гг. были обнаружены вирусы гриппа, устойчивые к ингибиторам NA, при этом резистентность за этот период в некоторых случаях увеличилась с 1 % до 9 %. Было выявлено, что устойчивые к ингибиторам NA вирусы гриппа имели несколько мутаций в гене нейраминидазы, из которых наиболее распространенной являлась H274Y. Это приводило к конформационным изменениям в NA и нарушению связывания с ней лекарственного препарата. В настоящее время большинство вирусов гриппа все еще чувствительны к ингибиторам NA, однако, эволюционировано вирус гриппа может все изменить в противоположную сторону. В связи с этим, необходима разработка новых препаратов, которые не только позволят преодолеть резистентность, но и смогут повысить эффективность лечения инфекции гриппа на более поздних сроках заболеваний [193, 208]

В 2018 г. в Японии был разработан новый перспективный противовирусный препарат – *балоксавир марбоксил* [224, 225].

Действие балоксавира связано с подавлением репликации вируса гриппа. После попадания вируса в клетку и высвобождения геномной РНК первоначально происходит синтез мРНК для дальнейшего производства вирусных частиц [226].

Инициацию синтеза мРНК осуществляет кэп-зависимая эндонуклеаза, которая образует кэпированный праймер для работы вирусной РНК-полимеразы. Балоксавир, связываясь с кэп-зависимой эндонуклеазой, блокирует ее функцию и последующий синтез мРНК. По данным клинических

исследований Балоксавир имел достаточную эффективность против вируса гриппа, применение препарата приводило к сокращению продолжительности симптоматики приблизительно на сутки (23–28 ч.), по сравнению с группой плацебо. Однако неблагоприятные явления были зарегистрированы у 20 % пациентов, в сравнении с 24,5 % группы плацебо и группы осельтамивир [224, 227]

Явным преимуществом балоксавира является возможность его однократного применения больным. В данный момент препарат одобрен в Японии и США, и в дальнейшем ожидается появление его на рынках других стран [227].

Еще одним экспериментальным противовирусным препаратом исследования которого также проходят в Японии, является фавипиравир. У фавипиравира была выявлена активность в отношении широкого спектра РНК-содержащих вирусов, таких как вирус гриппа (А, В и С), вирус лихорадки Западного Нила, вирус жёлтой лихорадки, вирус ящура, вирус Эбола. Фавипиравир так же, как и балоксавир, блокирует репликацию вируса гриппа, прямо влияя на его воспроизводство. Его мишенью является важный для репликации фермент - РНК-зависимая РНК-полимераза.

На этапе доклинических исследований фавипиравир проявил более высокую эффективность и безопасность *in vitro* и *in vivo* по сравнению с ингибиторами NA и M2-белка. В настоящий момент препарат проходит клинические испытания 3-й фазы в Японии и США. Имея широкий спектр противовирусной активности, фавипиравир имеет высокие шансы вырваться в лидеры среди противогриппозных препаратов [228].

Существует также ряд препаратов, позиционируемых в качестве противовирусных средств, но не имеющих доказательной базы и рекомендации ВОЗ.

Интерфероны и индукторы интерферонов. По мнению большинства специалистов, центральным звеном противовирусной иммунной защиты от возбудителей ОРВИ является система интерферона (ИФН) — цитокинов, впервые открытых как медиаторы феномена интерференции, т. е. предотвращения повторного вирусного заражения. Интерфероны подразделяют на три типа:

- I тип: ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω и др.;
- II тип: ИФН- γ ;
- III тип: ИФН- λ (ИЛ-29, ИЛ-28А, ИЛ-28В).

ИФН- γ является ключевым медиатором, переключающим дифференцировку незрелых CD4+ Т-лимфоцитов в направлении Т-хелперов 1-го типа (Th1) и потенцирующим адаптивные клеточные иммунные реакции в отношении вирусинфицированных клеток. ИФН I и III типов представляют собой важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты. ИФН I типа вырабатываются различными клетками в ответ на инвазию вирусов, тогда как ИФН III типа продуцируются преимущественно эпителиальными клетками, в том числе респираторного тракта, и в этой связи играют существенную роль в защите от возбудителей ОРВИ. Несмотря на то, что свое биологическое действие ИФН этих типов оказывают через разные рецептурно-сигнальные системы, пути индуцированных ими биохимических событий на определенных стадиях сходятся и приводят к экспрессии ИФН-стимулированных генов, белковые продукты которых блокируют ключевые этапы жизненного цикла вируса, начиная с его внедрения в клетку и заканчивая высвобождением дочерних вирионов. Более того, ИФН- α и ИФН- β , как и ИФН- γ , потенцируют адаптивные клеточные противовирусные реакции. Однако вирусы, в частности, возбудители ОРВИ, научились подавлять ключевые

врожденные защитные механизмы, в том числе выработку и биологическую функцию ИФН [204, 206, 229, 230, 231].

Индукторы интерферонов. Индукторы ИФН — гетерогенная группа лекарственных препаратов, включающая природные и синтетические субстанции различной структуры и молекулярного веса [229] Активация выработки ИФН — лишь один из фармакологических эффектов их действия; большинство классифицируемых как «индукторы ИФН» иммуномодуляторов одновременно стимулируют продукцию ФНО, ИЛ-1 и ряда других цитокинов, а отдельные препараты обладают прямым противовирусным действием [230]. Более того, некоторые индукторы ИФН в зависимости от режима введения и исходного состояния микроорганизма могут оказывать разнонаправленные эффекты на продукцию этих и других цитокинов [232]. Таким образом, спектр фармакологического действия указанных препаратов выходит далеко за рамки «номенклатурной» индукции ИФН. Индукторы ИФН являются действенной альтернативой топическим и ректальным формам ИФН- α в профилактике и лечении ОРВИ. И дело не только в том, что применение препаратов, стимулирующих продукцию ИФН, не приводит к образованию в организме антител к этим цитокинам и отчасти преодолевает проблему быстрого распада и нейтрализации цитокинов под воздействием сывороточных и тканевых протеаз и ингибиторов. Классификация, основные фармакологические свойства и область клинического применения представленных на фармацевтическом рынке индукторов ИФН детально описаны; применение их для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ убедительно аргументировано [233, 234, 235].

5.1. Этиотропная терапия ТОРИ коронавирусной этиологии

Лечение случаев ТОРИ коронавирусной этиологии, включая COVID-19 проводится в соответствии с директивными документами Министерства здравоохранения РУз и рекомендаций ВОЗ.

Министерство здравоохранения РУз для этиотропной терапии больных тяжелой формой COVID-19 рекомендует применять препарат Ремдесивир – 200 мг в сутки в первый день, следующие 5 дней – по 100 мг в сутки (только в первые 10 дней – с манифестации первых симптомов). [236]. Противовирусное средство Ремдесивир является аденозиновым нуклеотидным пролекарством, которое метаболизируется в клетках организма с образованием фармакологически активного метаболита нуклеозидтрифосфата. Ремдесивира трифосфат выступает в качестве аналога АТФ и конкурирует с природным АТФ-субстратом за включение в формирующуюся РНК-цепи с помощью РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса SARS-CoV-2, что приводит к задержанному обрыву цепи во время репликации вирусной РНК.

Ремдесивир проявлял противовирусную активность *in vitro* в отношении клинического изолята вируса SARS-CoV-2 в первичных эпителиальных клетках дыхательных путей человека с полумаксимальной эффективной концентрацией вещества (EC_{50}) 9.9 нМ через 48 ч с момента начала лечения. Значения EC_{50} ремдесивира в отношении SARS-CoV-2 в клетках Vero составляли 137 нМ через 24 ч и 750 нМ через 48 ч с момента начала лечения. Хлорохина фосфат оказывал дозозависимое антагонистическое влияние на противовирусную активность ремдесивира, когда два препарата

совместно инкубировались в клинически значимых концентрациях в клетках HEp-2, инфицированных респираторно-синцитиальным вирусом. Более высокие значения EC₅₀ ремдесивира наблюдались при увеличении концентрации хлорохина фосфата. Повышение концентрации хлорохина фосфата снижало образование ремдесивира трифосфата в нормальных эпителиальных клетках бронхов человека.

Клинические данные о развитии резистентности вируса SARS-CoV-2 к ремдесивиру отсутствуют.

Лекарственные препараты, содержащие ремдесивир, зарегистрированы по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкции подготовлены на основании ограниченного объема клинических данных по применению препаратов и будут дополняться по мере поступления новых данных. Применение препаратов, содержащих ремдесивир возможно только в условиях стационарной медицинской помощи [237].

Методическая литература ВОЗ по клиническому ведению больных COVID-19:

- Лекарственная терапия при COVID-19 (вариативные рекомендации 3 марта 2022 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/352285/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.2-rus.pdf>

- Клиническое ведение случаев COVID-19 (временное руководство 27 мая 2020 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-rus.pdf>

- Лекарственная терапия при COVID-19 (вариативные рекомендации 7 декабря 2021 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/>

[handle/10665/350177/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.4-rus.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/350177/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.4-rus.pdf).

- Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом дельфийского консенсуса (6 октября 2021 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-rus.pdf>.

- Лекарственная терапия при COVID-19 (вариативные рекомендации 24 сентября 2021 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345356/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.3-rus.pdf>.

- Руководящие принципы ведения клинических случаев синдрома тромбоза и тромбоцитопении (ТТС) после вакцинации с целью профилактики заболевания, вызываемого коронавирусом (COVID-19) (Временное руководство 19 июля 2021 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345451/WHO-2019-nCoV-TTS-2021.1-rus.pdf>.

- Лекарственная терапия при COVID-19 (вариативные рекомендации 6 июля 2021 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342368/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2-rus.pdf>.

- Клиническое ведение случаев COVID-19 (вариативные рекомендации 25 января 2021 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338882/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-rus.pdf>.

- Лекарственная терапия при COVID-19 (вариативные рекомендации 17 декабря 2020 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/337876/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2020.1-rus.pdf?sequence=13&isAllowed=y>.

- Лекарственная терапия при COVID-19 (вариативные рекомендации 20 ноября 2020 г.). <https://apps.who.int/iris/>

bitstream/handle/10665/336729/WHO-2019-nCov-remdesivir-2020.1-rus.pdf?sequence=7&isAllowed=y.

- Кортикостероиды при COVID-19 (вариативные рекомендации 2 сентября 2020 г.). <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334125/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1-rus.pdf?sequence=9>.

- Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции (методическое пособие 2020 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333080/WHO-2019-nCoV-SARI-toolkit-2020.1-rus.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

- Клиническое ведение случаев COVID-19 (временное руководство 27 мая 2020 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-rus.pdf>.

- Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19 (временные рекомендации 13 марта 2020 г.). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-rus.pdf>.

ГЛАВА 6. ПРОФИЛАКТИКА ТОРИ

Основные меры профилактики ТОРИ направлены на снижение риска заражения и формирования тяжелых осложнений гриппа и ОРВИ среди контингентов риска. Все меры профилактики можно разделить на организационные, неспецифические и специфические.

6.1. Организационные меры

Для целенаправленной профилактики ТОРИ необходимо в территориальных ЛПУ провести учет населения, относящегося к контингенту риска тяжелого течения респираторных инфекций:

- дети младшего возраста (0-6 лет);
- беременные женщины;
- пожилые люди;
- больные системными хроническими заболеваниями.

В каждый предсезонный период острых респираторных инфекций, целесообразно проведение диспансеризации этих контингентов, с целью выявления лиц, с наличием факторов высокого риска формирования ТОРИ:

- ранее перенесенная острая пневмония или ТОРИ;
- наличие хронических заболевания дыхательной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем;
- наличие иммунного дефицита;
- беременность.

Следует назначить им индивидуальный лечебно-профилактический оздоровительный курс, включающий санацию очагов хронической инфекции и повышение иммунитета.

В сезонный период заболеваемости острыми респираторными инфекциями, необходимо организовать мониторинг контингентов высокого риска и, в случае заболевания, на ранних сроках назначить этиотропную противовирусную терапию, а при первых признаках утяжеления клинического течения – провести превентивную госпитализацию больного.

6.2. Меры неспецифической профилактики

Лицам высокого риска формирования ТОРИ, для профилактики заражения рекомендуется стандартный комплекс мер:

- соблюдение социального дистанцирования;
- применение средств индивидуальной защиты органов дыхания (использование сертифицированных медицинских масок или респираторов);
- соблюдение гигиены;
- соблюдать гигиену рук (мытьё рук с мылом, после посещения публичных мест и перед приемом пищи).

6.3. Меры специфической профилактики

Наиболее эффективной мерой профилактики вирусных инфекций, определяющих, в настоящее время, высокий уровень ТОРИ, гриппа и COVID-19, является вакцинация.

6.3.1. Проблемы вакцинопрофилактики гриппа

Важнейшим и перспективным направлением в профилактике гриппа является предсезонная вакцинация. Однако, проблемой является короткий срок профилактической

эффективности вакцин из-за постоянных генетических изменений циркулирующих вирусов гриппа. Это определяет необходимость регулярно обновлять антигенный состав вакцин и ежегодно проводить повторные вакцинации населения, что является финансово высокочрезвычайно затратной мерой для любой страны.

В допандемический период, в Узбекистане ежегодно вакцинировали менее 1,0% населения. Такой уровень вакцинации никак не влияет на снижение уровня заболеваемости гриппом. Как показал анализ причин, дело не только в недостаточности финансовых средств на приобретение вакцин, но в большей степени - в отсутствии планомерности обеспечения этого важного медико-социального мероприятия. Пандемия COVID-19 оказала положительное влияние на рост охвата вакцинопрофилактики гриппа в Республике Узбекистан, так в 2020 и 2021 годах было привито 4% и 11% населения соответственно.

Предсезонная вакцинация против гриппа, является важной медико-социальной задачей по защите здоровья населения и обеспечению эпидемического благополучия в стране. На это обращено особое внимание в Постановлении Президента №ПП-3729 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы противодействия распространению гриппа и других острых респираторных инфекций в Республике Узбекистан» от 18 мая 2018 года, направленного на оптимизацию и повышение эффективности мер профилактики распространения и уменьшение бремени гриппа. В Постановлении прямо указывается на то, что не соответствующий современным требованиям уровень вакцинопрофилактики уязвимых категорий населения создает предпосылки для роста заболеваемости гриппом. В

качестве основных задач Министерства здравоохранения и других ведомств, ответственных за противодействие распространению гриппа, определено:

- своевременное обеспечение учреждений здравоохранения и населения актуальными вакцинами;

- осуществление комплексной профилактики гриппа, прежде всего посредством организации всеобщей вакцинации категорий населения, подверженных повышенному риску заражения и угрожаемых по тяжелым исходам.

В начале каждого сезона гриппа в Узбекистане, многие, включая руководителей медицинских учреждений, сталкиваются с дефицитом вакцины. Дело в том, что для обеспечения достаточного количества вакцин к началу сезона, требуется заблаговременное проведение подготовительных мер [238].

Как известно, антигены вирусов гриппа подвержены частым генетическим изменениям, что обуславливает необходимость практически ежегодного обновления антигенного состава сезонных вакцин против гриппа. Процесс производства новой вакцины включает несколько этапов, каждый из которых, требует определенного времени. Поскольку противогриппозные вакцины являются продуктом сезонным, то, для того, чтобы успеть произвести обновленные вакцины к началу сезона, их производство является не постоянным, а цикличным. А в начале проводится сложная работа по прогнозированию антигенного состава вакцин на предстоящий сезон. По всему миру создана и функционирует сеть вирусологических лабораторий (Национальные центры гриппа), расположенных в 107 странах мира, которые осуществляют плановый вирусологический контроль и сбор образцов циркулирующих в этих странах вирусов гриппа. Затем собранные образцы отправляют в один из 4-х

вирусологических Центров, сотрудничающих с ВОЗ (США, Великобритания, Япония, Австралия), где проводят выделение и идентификацию вирусов. Главная цель всей этой системы – выявление новых и мутантных вирусов гриппа с генетически измененной структурой антигенов или генома вируса. Затем, вся эта информация поступает в ВОЗ. Ежегодно в феврале и сентябре, в штаб-квартире ВОЗ в г. Женева (Швейцария) собирается техническая консультативная группа экспертов для разработки рекомендаций по антигенному составу сезонных вакцин против гриппа, для стран Северного в феврале и Южного полушария в сентябре. Эти рекомендации основаны на вирусологической и эпидемиологической информации о циркулирующих штаммах вирусов и играют решающую роль в обеспечении эффективности сезонных вакцин против гриппа. После этого принимается решение о новом составе сезонных вакцин против гриппа. Решение сразу публикуется на веб-сайте ВОЗ [239, 240, 241, 242].

После определения антигенного состава вакцин на предстоящий сезон, соответствующие эталонные антигенно измененные вирусы, адаптированные к процессу производства передают фирмам-производителям, сотрудничающим с ВОЗ. Поэтому процесс производства сезонных вакцин против гриппа для стран северного полушария обычно начинается в конце февраля – начале марта. Сам процесс производства и лицензирования вакцин занимает обычно 5-6 месяцев. Если все происходит в обычном порядке, то основные объемы вакцин поставляются потребителям в сентябре-октябре, как раз к началу сезона вакцинации [243].

Вакцины против гриппа – предназначены только для одного, конкретного сезона. Фирмы, производящие вакцину –

коммерческие предприятия и не заинтересованы в убыточном перепроизводстве вакцин, поэтому потребность в вакцине заранее рассчитывают и планируют только определенный объем производства. После выпуска основного объема продукции, произвести дополнительное количество вакцины уже технически невозможно, и возникшие излишки продукции реализовать после сезона гриппа тоже не удастся. Для гарантированного обеспечения потребности населения в вакцине против гриппа, в развитых странах обычно практикуется предварительное заключение договоров с фирмами-производителями на поставку к сроку определенного количества вакцины. Поэтому основная часть произведенных вакцин реализуется фирмами-производителями по договорным обязательствам, и лишь остаточная часть поступает в свободную реализацию [240, 244].

6.3.2. Вакцинопрофилактика гриппа

Вакцинация против гриппа приводит к существенному снижению заболеваемости и снижению смертности, сопровождающих эпидемии гриппа. Вакцинация может предотвратить заболевание гриппом у 80–90% детей и взрослых. В случае если болезнь все-таки развивается, у иммунизированных против гриппа течение болезни чаще всего протекает значительно легче и со значительно меньшим числом осложнений.

В соответствии с «Санитарные нормы, правила и гигиенические нормативы Республики Узбекистан. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в Республике Узбекистан» СанПиН № 0239-07, 2013 г. Вакцинопрофилактика гриппа проводится ежегодно по противоэпидемическим показаниям.

Вакцинопрофилактике гриппа в Республике Узбекистан подлежат:

- лица старше 60 лет;
- лица, страдающие хроническими соматическими заболеваниями;
- лица, часто болеющие ОРЗ;
- дети дошкольного возраста;
- лица, относящихся к декретированной группе населения.

В соответствии с позицией ВОЗ охват данных групп риска должен быть не менее 75%. С 2010 г. в США иммунизация рекомендуется всем детям с возраста 6 мес. и всем взрослым без ограничения возраста ежегодно.

Вакцинация проводится не менее чем за 2–3 недели до начала сезонного подъема. Вакцинация может проводиться и в течение сезона гриппа, если человек не успел привиться ранее.

Существует 2 основных стратегических направления развития программ вакцинопрофилактики гриппа:

1. Снижение распространения гриппа среди популяции населения.

Для обеспечения снижения уровня заболеваемости среди населения в целом, необходимо вакцинировать более 50% населения.

2. Целевая вакцинация групп высокого риска тяжелого течения гриппа, с целью снижения медико-социального бремени гриппа, обусловленного случаями тяжелого течения гриппа, последующих осложнений и летальных исходов. Это обеспечит более высокий эффект от применения вакцинации, особенно при ограниченном ее количестве. В связи с этим второе направление представляется более перспективным, так как значительно снизит количество тяжелых случаев заболевания, осложнений и формирования хронических

заболевания легочной системы и снизит частоту смертей, связанных с этой проблемой [6, 238, 260]

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (GACVS) при Всемирной организации здравоохранения в согласительном документе выдвинул на первый план вакцинопрофилактику гриппа, как самого безопасного способа снижения заболеваемости гриппом беременных и их новорожденных детей. В 2006 г. ВОЗ декларировала, что «вакцинация против гриппа во время беременности безопасна и рекомендуется для всех беременных в течение эпидсезона инфекции. Данная рекомендация основана не только тяжестью течения инфекции у беременных, но и в защитном эффекте, наблюдаемом у рожденных детей в первые, наиболее уязвимые месяцы жизни».

Сравнительный анализ исхода беременности при инфицировании гриппом и привитых против гриппа доказывает преимущество вакцинации в период беременности. Анализ клинического течения беременности среди вакцинированных против гриппа по сравнению с беременными, перенесшими респираторную инфекцию во II триместре, установил увеличение частоты случаев акушерских осложнений у последних: плацентарная недостаточность (субкомпенсированная) в 49,6% случаев, против 13,8% группы контроля; синдром задержки развития плода – 49,6%, холестаз у беременных – 7,4%, гестоз – 35,5%. Необходимо отметить, что такое осложнение, как угроза прерывания беременности, наблюдается как среди переболевших, так и не перенесших респираторную инфекцию вакцинированных и групп плацебо, что позволяет сделать вывод, что иммунизация не приводит к увеличению частоты возникновения угрозы прерывания беременности.

Наблюдения ученых из Западной Австралии показали, что рутинная вакцинация против сезонного гриппа способна не только защитить беременную женщину от заболевания, но и снизить вероятность мертворождения. Кроме того, отмечено, что, несмотря на доказанную эффективность вакцинации в защите беременных и новорожденных от гриппа, охват иммунизацией составляет менее 50%. В частности, будущие матери отказываются прививаться против гриппа из-за опасений негативного влияния вакцины на плод. Анализ 58 000 родов показал, что 8,8% беременных прошли иммунизацию трехвалентной вакциной. За этот период было зафиксировано 377 случаев мертворождений. После учета возможных искажающих фактов высказано заключение, что вероятность мертворождения у привитых беременных на 51% ниже, чем у женщин, не прошедших иммунизацию.

Защита будущего ребенка от тяжелых последствий гриппа возможна путём вакцинации женщин во время беременности. Дети первых месяцев жизни и их вакцинированные матери, имеют достоверно меньшее число лабораторно подтвержденного гриппа, чем младенцы, рожденные от невакцинированных матерей (6 и 16 случаев, соответственно). Эффективность формирования пассивного (трансплацентарного) протективного иммунитета против гриппа у новорожденных при вакцинации беременных составляет 63%–74%.

Сравнительная эффективность вакцин показывает, что эффект от вакцинации сохраняется в течение 9–12 месяцев, что совпадает с периодом активной лактации и способствует улучшению иммунологических свойств материнского молока. Известные данные отражают формирование не только высокого уровня специфической серопротекции у вакцинированных женщин, но и способствует появлению более чем у

50% новорожденных уверенной защиты от гриппа на первые месяцы жизни.

У младенцев и детей раннего возраста самые отмечены высокие показатели инфицирования гриппом и госпитализации в педиатрии. Незрелость иммунной системы младенца, отсутствие предшествующего иммунитета и воздействия вируса являются потенциальными факторами. Так у детей 6-12 мес. частота госпитализации почти в 6 раз выше в сравнении с детьми 2-4 лет и в 12 раз выше, чем у детей 5-17 лет. Стоит отметить, что согласно опубликованному системному анализу 2022 г. статистически значимые исследования показывают, что эффективность вакцин против гриппа у детей доходит до 78,8%

По оценкам ВОЗ, благодаря текущим программам иммунизации ежегодно спасается 2-3 миллиона жизней, что способствует заметному снижению смертности детей в возрасте до 5 лет во всем мире с 93 смертей на 1000 живорождений в 1990 г. до 39 смертей на 1000 живорождений в 2018 г.

Согласно полученным данным вакцинация инактивированной противогриппозной вакциной снижала заболеваемость школьников гриппом и ОРВИ в 1,5 – 2,9 раза. Среди вакцинированных детей регистрировали достоверно меньшее число случаев повторного заболевания и количество осложнений (гайморит, бронхит, пневмония) по сравнению с непривитыми. Отмечено, что в целом в течение эпидсезона среди привитых не наблюдалось подъема заболеваемости в отличие от непривитых. Анализ заболеваемости гриппом и острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) в течение 6 мес. после иммунизации показал, что противогриппозная вакцина обладает высокой противозидемической эффективностью, снижает заболеваемость гриппом привитых в 4,7 раза по сравнению с непривитыми, другими ОРВИ — в 1,4 раза.

Вакцинация продемонстрировала важную роль в «иммунной прослойки» с целью снижения общего уровня заболеваемости в организованном коллективе. В школах с высоким охватом прививками (60% учащихся) общий уровень заболеваемости ОРВИ (число случаев на 1000 человек) был на 40% ниже по сравнению со школами с охватом прививками < 60%.

У больных с ХОБЛ ежегодная вакцинация против гриппа вдвое сокращает смертность от гриппа. Вакцинация значительно сокращает все случаи смертельного исхода на 50%, госпитализацию при гриппозной пневмонии – на 33%, при всех осложнениях со стороны бронхо-легочной системы – на 32%. Эффективность вакцинации против гриппа у пациентов с ХОБЛ составляла около 76 %.

Вакцинация против гриппа предотвращает острые сердечно-сосудистые нарушения. По данным исследований, вакцинация против гриппа связана с 19% снижением частоты первого случая ОИМ, с 24% снижением риска развития инсульта (не ТИА), эффективность вакцинации в снижении риска госпитализации из-за обострения кардиолегочных заболеваний составила 56%.

В рамках 3-хлетнего проспективного наблюдения у пациентов с болезнями системы кровообращения (БСК), вакцинированных против гриппа, не только реже, чем у не вакцинированных, регистрировались случаи ОРВИ/гриппа, но и достоверно большим было время до развития острого сердечно-сосудистого события (ИМ, МИ, смерть от БСК), при этом фактор вакцинации снижал риск развития сердечно-сосудистых событий на 59%, т.е. в 2,4 раза.

Пациенты с сахарным диабетом (СД) ВОЗ отнесены в группу тяжелого течения гриппа, развития осложнений и летального исхода. У пациентов с СД вероятность развития летального исхода от гриппа и пневмонии в 3 раза выше, чем

в популяции. Иммунизация против гриппа пациентов работоспособного возраста (18–65 лет) с диабетом позволила уменьшить частоту госпитализаций, связанных с пневмонией и гриппом, а у пожилых пациентов старше 65 лет с СД позволила существенно снизить и смертность на 33 %.

6.3.3. Вакцины против гриппа

В настоящее время культивирование вакцинных штаммов вирусов гриппа проводят либо на куриных эмбрионах, либо на клеточных культурах или рекомбинантным способом [245, 246].

Вакцины против гриппа подразделяются на две категории [240].

1. Живые аттенуированные вакцины (LAIV). LAIV производятся на базе аттенуированных (ослабленных) вирусов. При введении LAIV воспроизводится ослабленная естественная инфекция, в ходе которой формируется как местный, так и общий клеточный и гуморальный иммунитет. Реактогенность таких вакцин значительно выше, чем у инактивированных, однако они более экономичны. LAIV и не приводят к заболеванию гриппом, хотя могут наблюдаться слабо выраженные расстройства (включая насморк, заложенность носа, повышение температуры тела, боль в горле). Наиболее распространенные побочные эффекты вакцины носят более мягкий и транзиторный характер по сравнению с симптомами гриппозной инфекции.

LAIV одобрены ВОЗ для вакцинации детей старше 2 лет и взрослых моложе 50 лет, не имеющих сопутствующих заболеваний. Вакцина не предназначена для беременных женщин. LAIV вводится интраназально в виде однократной дозы. Исключение составляют дети от 2 до 8 лет, не

прошедшие вакцинацию против сезонного гриппа в предыдущих сезонах, которые должны получить вакцину 2 раза с интервалом не менее 4 недель.

LAIV имеют довольно много противопоказаний.

Противопоказания: острые заболевания; обострения хронических заболеваний; хронические заболевания легких и верхних дыхательных путей; хронический отит; сердечнососудистая недостаточность и гипертоническая болезнь II и III стадий; злокачественные новообразования, болезни крови; иммунодефицитные состояния; аллергические заболевания; болезни центральной нервной системы, почек, эндокринной системы; эпилепсия с частыми припадками; гидроцефалия в стадии декомпенсации и субкомпенсации; беременность [247, 248].

2. Инактивированные вакцины (IV). IV не приводят к заболеванию гриппом. При введении IV формируется общий иммунитет, обеспечивающий надежную защиту от гриппа.

Инактивированные вакцины, в зависимости от технологии производства, подразделяют на 3 типа [240]:

Цельновирيونные вакцины – представляют собой вирусы гриппа типов А и В, инактивированные формалином или ультрафиолетовым излучением. Такие вакцины имеют меньше противопоказаний и поэтому широко рекомендуются для иммунизации детей от 7 лет (в том числе с различными хроническими заболеваниями), а также лиц преклонного возраста.

Противопоказания:

1. При парентеральном введении: острые заболевания, обострение хронических заболеваний, аллергические заболевания, аллергия к куриному белку, бронхиальная астма, диффузные заболевания соединительной ткани, заболевания надпочечников, заболевания нервной системы.

2. При интраназальном введении: аллергия на белок куриного яйца, хронический ринит, острые заболевания, обострение хронических заболеваний [250, 251, 251, 252, 253].

Сплит (расщепленные) вакцины – содержат поверхностные антигены и внутренние белки вируса гриппа. По данным зарубежных исследователей, благодаря высокой степени очистки можно применять во всех возрастных группах, в том числе для прививки против гриппа детей, начиная с 6-месячного возраста.

Противопоказания: острое заболевание с температурой; обострение хронического заболевания; аллергия на белок куриного яйца; аллергия к другим компонентам вакцины [251, 254, 255].

Субъединичные вакцины - содержат только поверхностные антигены вируса гриппа – гемагглютинин и нейраминидазу. Внутренние белки отсутствуют. На данный момент среди субъединичных вакцин выделяют:

Субъединичные вирусные вакцины без синтетических адъювантов: Вакцины, которые содержат высокоочищенные поверхностные антигены вируса гриппа (гликопротеины гемагглютинин и нейраминидазу), получаемые из трех или четырех штаммов, выращенных на куриных эмбрионах.

Субъединичные вирусные вакцины с синтетическими адъювантами (полимер-субъединичные):

Современный тип вакцин, которые являются наиболее перспективными, поскольку содержат кроме высокоочищенных поверхностных гликопротеинов вируса гриппа еще и полимерные адъюванты. Это позволяет уменьшить содержание антигенов каждого штамма, сохранив высокие

показатели иммуногенности и безопасности для всех контингентов прививаемых

Противопоказания: острое заболевание с температурой; обострение хронического заболевания; аллергия на белок куриного яйца; аллергия к другим компонентам вакцины [256, 257, 258, 259].

В Узбекистане, в настоящее время, зарегистрированы и разрешены к применению 8 вакцин против гриппа [73, 260], относящихся по способу их производства к трем разным типам (Табл. 3).

Таблица 3.

Наименование вакцины	Страна производитель	Тип вакцины
Nazovak-S	Индия	живая инактивированная
Vakflyu	Китай	сплит
Vaksigrip, Vaksigrip Tetra	Франция	сплит
Grippol plyus	Россия	Субъединичная с адъювантом Азоксимера бромид
Inflyuvak, Influyvak Tetra	Нидерланды	субъединичная
Sovigripp	Россия	Субъединичная с адъювантом Совидон

Все вакцины против сезонного гриппа, зарегистрированные и разрешенные к применению в Узбекистане, производят методом культивирования вирусов на куриных эмбрионах. Все они, в зависимости от валентности, имеют антигенный состав для текущего эпидсезона, рекомендованный экспертным советом ВОЗ. Вакцины разных производителей отличаются друг от друга способом производства и степенью очистки от балластных компонентов (тип вакцины), а также валентностью. Профилактическая эффективность

зависит от степени соответствия вакцинных штаммов циркулирующим сезонным штаммам гриппа.

Антигенный состав вакцин против сезонного гриппа ежегодно определяют эксперты ВОЗ и все вакцины производят в соответствии с ежегодными рекомендациями ВОЗ WHO.

Вирусы гриппа, особенно типа А подвержены частым генетическим мутациям. Вирус гриппа типа В тоже может мутировать за счет антигенного дрейфа, но значительно реже. До середины 80-х годов XX века, циркулировали вирусы гриппа типа В одной линии, обозначенной как линия Yamagata. Однако, после 1988 г. стали выявлять вирусы гриппа В, генетически отличающиеся от вирусов линии Yamagata и не дающие перекрестного иммунитета. Их обозначили как вирусы новой линии гриппа типа В названной Victoria. Таким образом, в результате генетической мутации, вирус гриппа типа В разделился на две самостоятельные линии, обозначенные как линия Yamagata и линия Victoria, которые не вызывают перекрестного иммунитета. До недавнего времени линия Victoria доминировала, из-за чего в сезонную вакцину против гриппа включали именно ее. Однако с сезона 2016-2017 гг. ситуация изменилась. Стали выявлять чередование доминирования вирусов гриппа В линии Yamagata или линии Victoria. В связи с этим, с сезона 2017-2018 гг., производители стали выпускать 2 типа вакцин – трех (три) валентную и четырех (квадра) валентную. Трехвалентная вакцина содержит антигены вирусов гриппа А/Н1N1pdm09, Н3N2 и гриппа В линии Victoria. Четырехвалентная вакцина содержит антигены вирусов гриппа А/Н1N1pdm09, Н3N2 и гриппа В, линий Victoria и Yamagata. Четырехвалентные вакцины охватывают более широкий спектр вирусов и поэтому являются более эффективными. С 2012 г. ВОЗ

ежегодно рекомендует производителям включать в состав сезонных гриппозных вакцин вирусы гриппа В обеих линий Ямагата и Виктория.

Имеет значение и количество активного компонента (антигена) в составе вакцины. В вакцины, имеющие в своем составе уменьшенное количество антигенов (5 мкг вместо 15 мкг) обычно добавляют адъювант, для стимуляции иммунного ответа на вакцинацию (Табл. 4).

Таблица 4.

Антигенный состав вакцин

Вакцина	Валентность	Активные компоненты				Адъювант
		Антигены вируса гриппа				
		Тип А		Тип В**		
Н1N1	Н3N2	линия Victoria	линия Yamagata			
Grippol plus	3	5 мкг	5 мкг	5 мкг	-	Азоксим бромид - 500 мкг
Influvak	3	15 мкг	15 мкг	15 мкг	-	-
Influvak Tetra	4	15 мкг	15 мкг	15 мкг	15 мкг	-
Nazovak-S	3	не менее 10 ^{6,9} ЭИД ₅₀ *	не менее 10 ^{6,9} ЭИД ₅₀ *	не менее 10 ^{6,9} ЭИД ₅₀ *		-
Sovigripp	3	5 мкг	5 мкг	11 мкг		Совидон - 500 мкг
Vakflyu	3	15 мкг	15 мкг	15 мкг		-
Vaksigrip	3	15 мкг	15 мкг	15 мкг		-
Vaksigrip Tetra	4	15 мкг	15 мкг	15 мкг	15 мкг	-

*ЭИД – эмбриональная инфицирующая доза

** в 3 валентных вакцинах, антиген вируса типа В в разные сезоны может быть линии Victoria или Yamagata.

В зависимости от состава, типа и способа производства, для каждой вакцины разработаны рекомендации по их применению для разных возрастных групп, дозировка препарата, способ и место введения (Табл. 5).

Таблица 5.

Применение вакцин

Вакцина	Возраст применения	Доза	Способ и кратность введения
Grippol plus	Дети с 3-х лет, подростки и взрослые	0,5 мл.	В/м в дельтовидную мышцу 1 раз
	Дети от 6 мес. до 3 лет, ранее не болевшие гриппом и не вакцинированные	0,25 мл.	В/м в переднебоковую поверхность бедра 2 раза с интервалом 3-4 недели
Influvak, Influvak Tetra, Sovigripp без консерванта, Vakflyu, Vaksigrip, Vaksigrip Tetra	Дети с 3-х лет, подростки и взрослые	0,5 мл.	В/м в дельтовидную мышцу 1 раз
	Дети от 6 мес. до 3 лет, ранее не болевшие гриппом и не вакцинированные	0,25 мл.	В/м в переднебоковую поверхность бедра 2 раза с интервалом 1 месяц
Nazovak-S	Дети старше 2 лет и взрослых моложе 50 лет	1 доза	Интраназально 1 раз
	Дети от 2-х до 8-и лет, ранее не болевшие гриппом и не вакцинированные	1 доза	Интраназально 2 раза с интервалом 4 недели
Sovigripp с консервантом	Взрослые с 18 лет	0,5 мл.	В/м в дельтовидную мышцу 1 раз

Инактивированные вакцины можно вводить одновременно с вакцинами против других заболеваний национального календаря профилактических прививок и календаря по эпидемическим показаниям, за исключением БЦЖ, БЦЖ-М и

антирабических. При проведении вакцинации против гриппа беременных женщин используются инактивированные вакцины, не содержащие консервантов.

6.3.4. Вакцинопрофилактика COVID-19

Решением Службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан внесены изменения в СанПиН № 0239-07 (рег. учет. № МЮ 31 от 19.07.2021 г.). В частности, в Национальный календарь профилактических прививок добавлена позиция «Против коронавирусной инфекции».

Обязательная вакцинация установлена для следующих категорий граждан:

- работники всех видов объектов обслуживания, находящиеся в контакте с населением (центры обслуживания населения, почтовые отделения, банки, лизинговые компании, нотариальные конторы, страховые компании, салоны красоты, парикмахерские и др.);
- работники всех видов торговых объектов (продукты питания, хозяйственные товары, магазины одежды, аптеки и др.);
- работники спортивных школ и других спортивных объектов;
- работники культурно-развлекательных учреждений и зон отдыха;
- работники отелей, гостиниц, хостелов, общежитий, и кемпингов;
- сотрудники государственных и негосударственных организаций, занимающиеся пассажирскими перевозками;
- сотрудники государственных и негосударственных образовательных учреждений;
- военнослужащие;

- работники предприятий общественного питания, в частности, точек быстрого питания, расположенных в общественных местах, банкетных заведений, кафе и ресторанов, а также сотрудники предприятий, занимающиеся доставкой продуктов;

- работники всех видов государственных и негосударственных медицинских и социальных учреждений;
- работники коммунальных служб;
- работники средств связи и телекоммуникаций;
- работники органов государственной власти и управления;
- сотрудники правоохранительных органов.

Остальные категории взрослого населения могут вакцинироваться на добровольной основе [266, 267].

Также, решением Главного санитарного врача Узбекистана и национальной технико-иммунологической экспертной комиссии дети старше 12 лет могут быть вакцинированы препаратом Pfizer, при условии согласия их родителей или опекунов. По данным Минздрава, решение основано на результатах клинических испытаний вакцины Pfizer среди детей в возрасте 12-15 лет, которые показали высокую эффективность и безопасность. Соответствующую рекомендацию дала и ВОЗ [268].

Более младшим возрастным категориям населения, вакцинация против Covid-19 пока не рекомендована, из-за отсутствия клинических данных апробации вакцин у детей.

6.3.5. Вакцины против Covid-19

Появление нового пандемического вируса SARS-CoV-2 дало толчок подробному изучению биологии вируса и разработке новых типов вакцин. Различают три основных

подхода к созданию вакцин, в зависимости от того, что используют для иммунизации:

- цельный вирус;
- фрагменты вируса, вызывающие иммунный ответ;
- генетический материал (ДНК, РНК), содержащий код для синтеза конкретных белков [269, 270, 271].

В соответствии с этим, разработано несколько типов вакцин [272, 273, 274, 275]:

- цельновирионные живые ослабленные или инактивированные;
- векторные реплицирующиеся, нереплицирующиеся и инактивированные;
- рекомбинантные субъединичные или белковые вакцины;
- ДНК, мРНК-вакцины

В Узбекистане использовали восемь вакцин против Covid-19 (Табл. 6) [73, 276, 277].

Таблица 6.

Кратность введения вакцин против Covid-19

Вакцина	Тип вакцины	Кратность введения	Интервал
AstraZeneca	Векторная однокомпонентная	2-хратно, в/м	4-12 недель
Covishield - индийский аналог AstraZeneca	Векторная однокомпонентная	2-хкратно, в/м	4-12 недель
CoronaVac (Sinovac)	Цельновирионная инактивированная	2-хкратно, в/м	2-4 недели
Moderna	мРНК	2-хкратно, в/м	4 недели
Pfizer	мРНК	2-хкратно, в/м	3 недели
Sputnik V	Векторная двухкомпонентная	2-хкратно, в/м	3 недели
Sputnik Light	Векторная однокомпонентная	1-нократно, в/м	-
ZF-UZ-VAC2001	Рекомбинантная	3-хкратно, в/м	28-30 дней

Согласно последним рекомендациям, вакцину Спутник Лайт смогут ввести только те, кто уже переболел коронавирусом или вакцинируется повторно [278].

Последние исследования подтвердили, что эффективность вакцин, при заражении новым штаммом Омикрон существенно снизилась. Однако, они предохраняют от формирования тяжелых форм заболевания и осложнений. Причем бустерная доза увеличит защитный эффект. У вакцинированных заболевание в основном, протекает в более легкой форме. Большинство больных попадающих в реанимационные отделения оказываются не вакцинированными [279].

В Узбекистане ревакцинацию (получение бустерной дозы) от Covid-19 проводят через 6 месяцев после завершения полного курса предыдущей вакцинации. Для ревакцинации, по желанию, используют любую вакцину, имеющуюся в наличии. Лица, не относящиеся к контингенту, подлежащему обязательной вакцинации, ревакцинацию от Covid-19 проходят, на добровольной основе [73, 280]

6.3.5. Сочетание вакцинопрофилактики гриппа и COVID-19

В настоящее время массовая программа иммунизации против SARS-CoV-2 будет совпадать с программой сезонной вакцинации против гриппа. Грипп и COVID-19 не дают перекрестного иммунитета. Поэтому, с учетом эпидемической обстановки, необходимо вакцинироваться как от гриппа, так и от COVID-19. Приоритетность вакцинаций зависит от срока проведения иммунизации и эпидемической обстановки. Следует учесть, что защитный уровень антител формируется через 2-4 недели после вакцинации [281].

В период пандемии зафиксированы случаи одновременного инфицирования SARS-CoV-2 и гриппа. Дифференцировать другие причины респираторных заболеваний от COVID-19 трудно, особенно в сезон гриппа, потому что общие клинические проявления COVID-19, включая лихорадку, кашель и одышку, аналогичны тем, которые проявляются при гриппе.

Инфицирование вируса SARS-CoV-2 и вируса гриппа одновременно создает дополнительные трудности ведения пациента, при коинфицировании заболевание протекает гораздо тяжелее.

Согласно систематическому обзору и метаанализу 2020 г. у 7% госпитализированных пациентов с COVID-19 была бактериальная коинфекция, в 3% случаев - выявлена вирусная коинфекция, наиболее распространенными были респираторно-синцитиальный вирус и вирус гриппа. Однако, в 2022г вирусная ко-инфекция была выявлена уже у 8,4% пациентов, среди которых в 38,9 % случаях были вирусы гриппа.

Проведенный в 2021г. метаанализ китайский ученых выявил, что в большинстве случаев коинфекции преобладал вирус гриппа А -74,4%. Среди детской популяции авторы отмечают в 3,2 % случаи коинфекции вирусами гриппа.

Следует также отметить высокую степень риска смерти у пациентов с ко-инфекцией, которая почти в 6 раз выше, по сравнению с пациентами у кого был выделен только гриппа или SARS-CoV-2. Кроме этого пациенты с коинфекцией SARS-CoV-2 и гриппом подвергнуты в 2 раза чаще риску ИВЛ при поступлении в лечебное учреждение, по сравнению с пациентами только с инфекцией SARS-CoV-2.

В условиях угрозы COVID-19 необходимо расширение охвата вакцинацией против гриппа взрослых с хроническими

заболеваниями, поскольку потенциальные проблемы, связанные с коинфекцией и SARS-CoV-2, могут осложнить течение основной патологии.

21 октября 2021 года ВОЗ опубликовала рекомендации по одновременному применению вакцин против гриппа и COVID-19. Недавно проведенные исследования указывают на то, что одновременное применение вакцин против COVID-19 (ChAdOx1-S, BNT162b2 компаний Pfizer/BioNTech

или NVX-CoV2373) и определенных вакцин против сезонного гриппа можно рассматривать как приемлемый подход с точки зрения иммуногенности и реактогенности вакцин, учитывая известный риск развития серьезного заболевания у взрослых, инфицированных вирусом гриппа или SARS-CoV-2.

Одновременная циркуляция среди населения вирусов COVID-19 и гриппа может привести к избыточной нагрузке на системы здравоохранения. Поэтому так важно реализовать функциональную программу вакцинации против гриппа в дополнение к продолжающимся кампаниям вакцинации против COVID-19. Введение обеих вакцин в рамках одной прививочной сессии позволит сократить число необходимых посещений в медицинское учреждение, обеспечит своевременную защиту от обоих заболеваний и будет способствовать реализации программ вакцинации против этих инфекций. И это может стать вкладом в уменьшение общей нагрузки на медицинские службы.

ВОЗ рекомендует вводить вакцины против гриппа и COVID-19 в противоположные конечности, если в ходе одного посещения осуществляется вакцинация обеими вакцинами. Исследования в направлении расширения возможностей совместной вакцинации продолжаются.

6.3.6. Перспективы эволюции вакцинопрофилактики

В настоящее время уже разрабатываются вакцины против Аденовирусной инфекции, Респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и Ближневосточному коронавирусному респираторному синдрому (MERS-CoV). Как это не парадоксально, но пандемия COVID-19 оказала положительное влияние на интенсивное развитие науки и новых биотехнологий, задействованных при разработке вакцин против. В скором времени нас ждет появление новых вакцин различного спектра [282, 283]

ЛИТЕРАТУРА И ИСТОЧНИКИ

1. Luliano A.D., Roquski K.M., Chang H.H. et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*, 2017 Dec 13. pii: S0140-6737(17)33293-2.

2. Руководство Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей, Копенгаген-2011 г., <https://apps.who.int>.

3. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Раимкулова Д.Ф. Особенности течения пневмококковых пневмоний у детей // *Детские инфекции*. - 2013. - №2. - С.20-24.

4. Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика ТОРИ // *Журнал «Инфекция, иммунология и фармакология»*. - Ташкент. - 2016. - №6. - С. 354-360.

5. Рахимов Р.А., Рахимов Р.Р., Ибадуллаева Н.С. Вирусный фактор этиологии острых пневмонии // *Журнал Медицинский журнал Узбекистана*. - Ташкент. - 2017. - №4. - С. 26-28.

6. Мусабаев Э.И., Рахимов Р.Р. Избыточная смертность в сезон гриппа и других ОРВИ в Узбекистане // *Инфекция, иммунитет и фармакология*. Ташкент, 2019. - №5. - С.341-342.

7. Приказ МЗ РУз №242 от 14.07.2014 г. «Об усовершенствовании эпидемиологического надзора за острыми респираторными инфекциями» (Приложение 1).

8. Каверин Н.В., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. Ортомиксовирусы (Orthomyxoviridae). Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных: монография; под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА, 2013. — С. 307–314.

9. Щелканов М.Ю. Таксономическая структура Orthomyxoviridae: современное состояние и ближайшие перспективы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2011; 5: С. 12–19.

10. Салтыкова Т.С. Жигарловский Б.А., Иваненко А.В., Н.А. Волкова Н.А. и др. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы // *Журнал инфектологии*. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 124-132.

11. Щелканов М.Ю., Колобухина Л.В., Львов Д.К. Грипп: история, клиника, патогенез. *Лечащий врач*. 2011;10: С. 33–38.

12. Noda T., Kawaoka Y. Structure of influenza virus ribonucleoprotein complexes and their packaging into virions. *Reviews in Medical Virology*. 2010; 20(6): P. 380-391.

13. Dandachi D., Rodriguez-Barradas M.C. Viral pneumonia: etiologies and treatment. *J Investig Med*. 2018;66(6):957-965.

14. Ge S., Wang Z. An overview of influenza A virus receptors. *Critical Reviews in Microbiology*. 2011; 37(2): P. 157-165.

15. <https://gvn.org>.

16. Batts W. N. Goodwin A.E., Winton J.R. Genetic analysis of a novel nidovirus from fathead minnows // *J. Gen. Virol*. 2012. No. 93. Vol. 6. P. 1247–1252.

17. Wang L. F., Collins P. L., Fouchier R. A. M., Kurath G. et al. Family Paramyxoviridae // *Virus Taxonomy: ninth report of the international committee on taxonomy of viruses*. Oxford: Elsevier, 2011. P. 672–685.

18. Bunz O. et al. Effect of cold atmospheric plasma (CAP) on human adenoviruses is adenovirus type-dependent // *PLoS One* / ed. Hamblin M.R. Public Library of Science, 2018. Vol. 13, № 10. P. e0202352.

19. Агеева М.Р., Яцышина С.Б. Недооценённая инфекция - к вопросу о факторах патогенности аденовирусов человека. Вопросы вирусологии. 2019;64(2):53-62.

20. O'Shea M.K., Wilson D. Respiratory infections in the military // J R Army Med Corps. 2013. Vol. 159. P. 181-189.

21. Яцышина С.Б., Агеева М.Р., Воробьева Н.С., Валдохина А.В. и др. Аденовирусы в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций в Москве в 2004 - 2014 гг. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2015; (5): 50-57.

22. Яцышина С.Б., Самчук В.В., Васильев В.В., Агеева М.Р. и др. Аденовирусная пневмония с летальным исходом у взрослых. Терапевтический архив. 2014: 86(11): 55-59.

23. Агеева М.Р., Яцышина С.Б. Недооценённая инфекция - к вопросу о факторах патогенности аденовирусов человека. Вопросы вирусологии. 2019;64(2):53-62.

24. Schnurr D., Dondero M.E. Two new candidate adenovirus serotypes. // Intervirology. Karger Publishers, 1993. Vol. 36, № 2. P. 79-83.

25. Robinson C., Echavarría M. Adenoviruses // Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition. 10th ed. / ed. Versalovic J. et al. American Society of Microbiology, 2011. P. 1600-1611.

26. Пиневич А. В., Сироткин А. К., Гаврилова О. В., Потехин А. А. Вирусология: учебник. — СПб.: Издательство Санкт-Петербургского университета, 2020. — С. 442. — ISBN 978-5-288-06011-3

27. Ahi Y.A., Mittal S.K. Components of adenovirus genome packaging // Front. Microbiol. 2016. Vol. 7. P. 1-15.

28. Payne S. Virus Structure. // Viruses. 1st ed. Academic Press, 2017. 352 p.

29. Dhingra A. et al. Molecular Evolution of Human Adenovirus (HAdV) Species C. // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, № 1. P. 1039.

30. Шамшева О.В. Грипп и ОРВИ у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:112.

31. Грекова А.И. Анализ ОРВИ у детей Смоленской области за 2015—2019 гг.: Материалы XIX Конгресса детских инфекционистов России. Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики. Детские инфекции. 2020;

32. Кривицкая В.З., Синцова К.С., Петрова Е.Р., Сверлова М.В., и др. Генетическая и антигенная характеристика штаммов респираторно-синцитиального вируса, выделенных в Санкт-Петербурге в 2013-2016 гг. Вопросы вирусологии. 2017;62(6):273-282.

33. Hui D.S.; Azhar E.El. Madani, et all. The continuing epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest novel coronavirus outbreak in Wuhan, China (англ.) // International Journal of Infectious Diseases: journal. — 2020. — 14 January (vol. 91). — P. 264-266. — ISSN 1201-9712. — DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.

34. Тюменцев А.И. «Молекулярно-генетическая характеристика бокавирусов, циркулирующих в Новосибирске». Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2015. 21 с.

35. Швец Е.Ю. «Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика бокавирусной инфекции у детей». Автореферат дисс. канд. мед. наук. М., 2009.

36. Калюжин О.В. Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. МИА, 2013. 140 с.

37. Haas L., Thijesen S., van Elden L, Heemstra K. Human metapneumovirus in adults. Viruses, 2013, 5(1): 87-110.

38. Хикматуллаева А.С., Рахимов Р.А., Абдукадырова М.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р. Коронавирусная инфекция

COVID-19 // Монография - Т.: "CHINOR FAYZI BALAND", 2021.- 128 с.

39. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R., Enjuanes L. et al. Family Coronaviridae. Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London, San Diego: Elsevier Academic Press; 2011.

40. Cabeça T.K., Granato C., Bellei N. Epidemiological and clinical features of human coronavirus infections among different subsets of patients. Influenza Other Respir. Viruses. 2013; 7(6): 1040-7. DOI: <http://doi.org/10.1111/irv.12101>.

41. Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. J. Pathol. 2015; 235(2): 185-95. DOI: <http://doi.org/10.1002/path.4454>.

42. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adult with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).

43. Обзор нового коронавируса 2019 года (2019-nCoV), CDC, 1 февраля 2020 г. Источник контента: Национальный центр иммунизации и респираторных заболеваний (NCIRD), Отдел вирусных заболеваний; <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html>.

44. Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.А., Суяркулова Д.Т., Рахимов Р.Р. Роль полимеразной цепной реакции в этиологической расшифровке заболеваемости гриппом и ОРВИ. Новые технологии в диагностике и лечении инфекционных заболеваний. Материалы научно-практической конференции. Ташкент, 2011. - С.23-24.

45. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р. Модернизация системы эпидемиологического надзора и лабораторного контроля острых респираторных инфекций в Узбекистане // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2013. - Спецвыпуск.-С.102-106.

46. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р. Анализ заболеваемости гриппом и острыми респираторными инфекциями в сезон 2011-2012 гг. Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2012, №5. -С.41-44.

47. Рахимов Р.А., Рахимов Р.Р., Ибадуллаева Н.А., Джемилева С.Ф., Плешков Б.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика сезона гриппа 2012-2013 гг. // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент, 2013, №4. -С.48-53.

48. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.А., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф., Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2013-2014 гг. // Мед.журнал. Узбекистана, 2014. -5.-С.38-42.

49. Рахимов Р.А., Джемилева С.Ф., Рахимов Р.Р., Муталова В.М., Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2014-2015 гг. в г. Ташкенте // Материалы II съезда инфекционистов Узбекистана. г.Ташкент, 2015, с.128-129.

50. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф. Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2015-2016 гг. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2016. - №6.-С.73-75.

51. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф. Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2016-2017 гг. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2017.- №5.-С.38-41.

52 Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф. Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2017-2018 гг. // Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 2018. - №4.-С.41-44.

53. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р., Джемилева С.Ф., Плешков Б.А. Характеристика заболеваемости гриппом и ОРВИ в сезон 2018-2019 гг. //

Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2019. - №5.- С.198-202.

54. Даминов Т.А., Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Раимкулова Д.Ф. Особенности течения пневмококковых пневмоний у детей // Детские инфекции. - 2013. -№2.-С.20-24.

55. Бургасова О.А., Краева Л.А., Петрова И.С., Келли Е.И. Случай тяжелого течения смешанной респираторно-вирусной инфекции (грипп А (H1N1) + RS-вирусная), осложненной внебольничной пневмонией, вызванной Streptococcus equi. Инфекционные болезни. 2015; № 1 (13): -С. 71-74.

56. Бачинская Е.Н. Возбудители внебольничных пневмоний на пороге нового тысячелетия // Антибиотики и химиотерапия. - 2000. - № 11.- С. 21-28.

57. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020; 383(2):120-128.

58. Dandachi D., Rodriguez-Barradas M.C. Viral pneumonia: etiologies and treatment. J Investig Med. 2018;66(6):957-965.

59. Hong W.H., Saha B.K., Ananthakrishnan R., Chopra A. State-of-the-art review of secondary pulmonary infections in patients with COVID-19 pneumonia. Infection. 2021; 49:1-15. 31.

60. Jain S., Self W.H., Wunderink R.G., Fakhran S. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. N Engl J Med. 2015;373(5):415-427.

61. Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Плешков Б.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной инфекции // Медицинский журнал Узбекистана. - Ташкент. - 2017. -№1. - С. 97-100.

62. Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С., Рахимов Р.Р. Модернизация системы эпидемиологического надзора и лабораторного контроля острых респираторных инфекций в

Узбекистане // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2013.- Спецвыпуск.-С.102-106.

63. Rambaut A., Holmes E.C., Toole Á.O', et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. Nature Microbiology, VOL 5, November 2020, P. 1403-1407.

64. Rakhimov R.A., Ibadullaeva N.S., Khikmatullaeva A.S. Examination of «healthy» persons for antibodies to Sars-Cov-2. International conference EUROPE, SCIENCE AND WE, Praha, Czech Republic, January-February 2021, p.23. ISBN 978-80-907845-6-7. DOI: http://doi.org/10.37057/CH_6.

65. Rakhimov R.A., Ibadullaeva N.S., Khikmatullaeva A.S., Abdukadirova M.A., Sadirova Sh.S., Lokteva L.M., Rakhimov R.R., Bayjanov A.K., Samatova I.R. Formation of herd immunity to SARS-COV-2 in the regions of Uzbekistan // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. -2021.- Volume 08, Issue 03. -P.574-581.

66. Мусабаев Э.И., Рахимов Р.Р. Избыточная смертность в сезон гриппа и других ОРВИ в Узбекистане // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2019.- №5.-С.341-342.

67.ВОЗ: Отслеживание SARS-CoV-2
<https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>

68. Pagliano P., Sellitto C., Conti V., Ascione T., Esposito S. Characteristics of viral pneumonia in the COVID-19 era: an update. Infection. 2021; 29:1-10.

69. Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А., Иваненко А.В., Волкова Н.А. и др. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 124-132.

70. Демографическая ситуация в Республике Узбекистан за январь-декабрь 2020 года. <https://stat.uz/ru/press->

tsentr/novosti-goskomstata/7356-demograficheskaya-situatsiya-yanvar-sentyabr-2020-goda.

71. Рахимов Р.А., Хикматуллаева А.С., Рахимов Р.Р., Валиева Н.Ф., Расулова Д.М. Оценка динамики эпидемического процесса COVID-19 в Узбекистане // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2022. - №2. Специальный выпуск. Часть 1.-С.212-217.

72. <https://gvn.org>.

73. <https://ssv.uz>.

74. Shorr A.F., Zilberberg M.D., Micek S.T., Kollef M.H. Viruses are prevalent in non-ventilated hospital-acquired pneumonia. *Respir Med*. 2017; 122:76-80. 3.

75. <https://www.who.int>.

76. Викулов Г.Х. Новые и возвращающиеся респираторные вирусные инфекции: алгоритмы диагностики и терапии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018, №8 (1). – С. 5-11.

77. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018, №1 (II). – С. 99-103.

78. Brendish NJ, Malachira AK, Armstrong L, et al. Routine molecular point-of-care testing for respiratory viruses in adults presenting to hospital with acute respiratory illness (ResPOC): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5:401–11.

79. Рекомендации в отношении стратегии лабораторного тестирования на COVID-19. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331732>.

80. Лабораторная диагностика гриппа и других ОРВИ методом полимеразной цепной реакции. Клинические рекомендации // ФБУН «Центральный научно-

исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва. – 2016. – 62 стр.

81. Laboratory assessment tool for laboratories implementing COVID-19 virus testing. Всемирная организация здравоохранения, 8 апреля 2020 г., 7 июля 2020 г.; имеется по адресу: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331715>.

82. Роль иммунохимических экспресс-тестов для определения антигенов в диагностике инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Всемирная организация здравоохранения 2020 г.; https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334253/WHO-2019-nCoV-Antigen_Detection-2020.1-rus.pdf.

83. Chartrand C, Leeftang MM, Minion J, Brewer T, Pai M. Accuracy of rapid influenza diagnostic tests: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 156:500–11.

84. Merckx J, Wali R, Schiller I, et al. Diagnostic accuracy of novel and traditional rapid tests for influenza infection compared with reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 2017; 167:395–409.

85. Muller MP, Junaid S, Matukas LM. Reduction in total patient isolation days with a change in influenza testing methodology. *Am J Infect Control* 2016; 44:1346–9.

86. Xu M, Qin X, Astion ML, et al. Implementation of FilmArray respiratory viral panel in a core laboratory improves testing turnaround time and patient care. *Am J Clin Pathol*. 2013 Jan;139(1):118-23. doi: 10.1309/AJCPH7X3NLYZPHBW.

87. Zumla A, Al-Tawfiq JA, Enne VI, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections—needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:1123–35.

88. Шипилов М.В., Тутельян А.В. Метаанализ исследования интерлейкина-6 в периферической крови больных гриппом

A(H1N1)pdm09. Инфекция и иммунитет. 2017;7(1):61-68.
<https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-1-61-68>.

89. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020г) МЗ РФ, с.165.

90. Методические рекомендации «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей, версия 2 – 03.07.2020г., с.4-8.

91. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Mar 2020, last updated: Apr 30, 2020/<https://www.uptodate.com>.

92. Zorlu A/, Yilmaz M.B., YuceI H. et al. Increased d-dimer levels predict cardiovascular mortality in patients with systolic heart failure. // *Thromb Thrombolysis*. - 2011 – N 8. - s 11239-011-0635-0.

93. Hui S.-K. R., Mast A.E. D-Dimer. // *Clinical Laboratory News*. - 2009 – vol 35 – N 4 – p. 2-11.

94. Дудина К. Р., Кутателадзе М. М., Знойко О. О., Бокова Н. О. и др. Клиническая значимость маркеров острого воспаления при инфекционной патологии // *Казанский медицинский журнал*. 2014. Т. 95. №6. С. 909-915.

95. Хикматуллаева А.С., Абдукадырова М.А., Эгамова И.Н. Рахимов Р.Р. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 // *Журнал теоретической и клинической медицины*. - Ташкент, 2020. - №4. – С. 194-200.

96. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/summary.html>.

97. Potempa L.A., Rajab I.M., Hart P.C., et al. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections. *Am J Trop Med Hyg*. 2020; 103(2): 561-563. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0473.

98. lavillegrand J.R., Garnier M., Spaeth A., et al. Elevated plasma IL-6 and CRP levels are associated with adverse clinical outcomes and death in critically ill SARS-CoV-2 patients: inflammatory response of SARS-CoV-2 patients. *Ann. Intensive Care* 11, 9 (2021). DOI: 10.1186/s13613-020-00798-x.

99. *Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб./Росстат*. - М., 2015. – 174 с.

100. Таточенко В.К. *Болезни органов дыхания у детей*. М. ПедиатрЪ. 2012.

101. Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С. Этиологическая структура и клинические особенности тяжелых острых респираторных инфекций // *Журнал «Инфекция, иммунология и фармакология»*. - Ташкент. - 2014. - №6- С. 146-150.

102. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики. *Детские инфекции*. 2011;(2):49-51.

103. WHO Bulletin. Flu. Available at: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)).

104. Ющук Н.Д. Особенности тяжелого течения гриппа А (H1N1) pdm09 с различными исходами // *Лечащий врач*. - 2014. - N 11. - С. 45-48.

105. Рахимов Р.Р. Клинические особенности, факторы риска тяжелых форм гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций, усовершенствование терапии и профилактики: автореф. дис. – Ташкент, 2020. – 26 с.

106. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. 2014; 82 с.

107. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Кузьменко Л.Г. Группы риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей: современные возможности профилактики. *Детские инфекции*. 2011;(2):49-51. 21, 23.

108. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Черняев А.Л., Опилова Г.Л., Самсонова М.В. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжёлых форм гриппа. 2013; 19 с.

109. Savy W., Ciapponi A., Bardach A., Glujovsky D. et al. Burden of influenza in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7(6):1017-32.

110. Кожокару В.И., Ю.В. Лобзин, Д.И.Кожокару. Интенсивная терапия тяжёлых осложнений гриппа. *Журнал инфектологии*. 2012, 4(1):58—64.

111. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam PP, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Aug 23;347: f5061. doi: 10.1136/bmj. f5061.

112. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65(6):510-515.

113. Cvetanovska M, Milenkovic Z, Uroshevik VK, Demiri I, Cvetanovski V. Factors associated with lethal outcome in patients with severe form of influenza. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2016;37(2-3):63-72.

114. Бубнова Н.А., Зуева Л.П., Колбин А.С., Колосовская Е.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. 2016; 94с.

115. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, Gregg KS, Riddell J, Mangino JE, et al. Severe influenza in 33 US hospitals, 2013-2014: complications and risk factors for death in 507 patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36(11):1251-1260.

116. Meerhoff TJ, Simaku A, Ulqinaku D, Torosyan L, Gribkova N, Shimanovich V, et al. Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region – an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases. *BMC Infect Dis*. 2015 Jan 8; 15:1. doi: 10.1186/s12879-014-0722-x.

117. Осидак Л.В., Гончар В.В., Волощук Л.В., Головачева Е.Г. и др. Клинико-лабораторная характеристика гриппа А(Н1N1pdm2009) у детей и взрослых в период 2009 – 2013 гг. в Санкт-Петербурге. *Вопросы вирусологии*. 2015;60(4):23-28.

118. Левин, Н.А. Дубовицкая, А.В. Романовская, С.А. Каральский Особенности течения ОРВИ и гриппа А/Н1N1/2009 у беременных// *Инфекционные болезни*. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 89-92.

119. Данилов А.Н., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Дубовицкая Н.А. Клиника и гемореологические нарушения у детей при гриппе и острых респираторных вирусных инфекциях / // *Инфекционные болезни*. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 23-26.

120. Малеев В.В., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Романовская А.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постэпидемический период // *Сарат. науч. - мед. журн*. 2013. № 9 (2). С. 186-192.

121. Михайлова Е.В., Зайцева И.А., Малюгина Т.Н., Чудакова Т.К., Романовская А.В. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: особенности течения у детей и беременных женщин. – Саратов, 2014. – 116 с.

122. Lee N, Choi KW, Chan PK, Hui DS, Lui GC, Wong BC, et al. Outcomes of adults hospitalised with severe influenza. *Thorax*. 2010;65(6):510–5.

123. Cvetanovska M, Milenkovic Z, UroshevikVK, Demiri I, Cvetanovski V. Factors associated with lethal outcome in patients with severe form of influenza. 2016 Nov 1;37(2-3):63-72. doi: 10.1515/Prilosec-2016-0018.

1244. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М. Боргес. 2019. 300 с.

125. Александрович Ю. С., Гордеев В. И., Пшениснов К. В. Неотложная педиатрия. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 568 с.

126. Тимченко В.Н., Афанасьева О.И., Дондурей Е.А., Булина О.В. и др. Пандемический грипп А (H1N1) PDM 09 в эпидсезон 2015/2016 гг.: анализ летальных исходов у детей. *Детские инфекции*. 2017;16(1):36—42.

127. Кожокару В.И., Лобзин Ю.В., Кожокару Д.И. Интенсивная терапия тяжёлых осложнений гриппа. *Журнал инфектологии*. 2012, 4(1):58—64.

128. Shah NS, Greenberg JA, McNulty MC, Gregg KS, et al. Severe influenza in 33 US hospitals, 2013–2014: complications and risk factors for death in 507 patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015;36 (11):1251–60.

129. Van den Broek M.F., Gudden C., Kluijfhout W.P., Stam-Slob M.C. et al. No evidence for distinguishing bacterial from viral acute rhinosinusitis using symptom duration and purulent rhinorrhea: a systematic review of the evidence base. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Apr;150(4):533-7. doi: 10.1177/0194599814522595. Epub 2014 Feb 10.

130. Дыхательная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких. Под ред. В.А.Игнатьева и А.Н.Кокосова, 2006г., 248с.

131. Власенко А.В., Евдокимов Е.А., Родионов Е.П. Современные принципы коррекции гипоксии при ОРДС различного генеза. Часть 2. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020;17(4):94-103.

132. Wansaula Z, Olsen SJ, Casa MG, Golenko C, Erhart LM, Kammerer P, et al. Surveillance for severe acute respiratory infections in Southern Arizona, 2010–2014. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016; 10:161–9.

133. Nguyen HKL, Nguyen SV, Nguyen AP, Hoang PMV, Le TT, Nguyen TC, et al. Surveillance of Severe Acute Respiratory Infection (SARI) for Hospitalized Patients in Northern Vietnam, 2011–2014. *Jpn J Infect Dis*. 2017; 70:522–7.

134. Zhang C, Zhu N, Xie Z, Lu R, He B, Liu C, et al. Viral etiology and clinical profiles of children with severe acute respiratory infections in China. *PLoS One*. 2013;8: e72606 3135–9.

135. Moesker FM, van Kampen JJA, van Rossum AMC, de Hoog M, Koopmans MP, Osterhaus AD, et al. Viruses as Sole Causative Agents of Severe Acute Respiratory Tract Infections in Children. *PLoS One*. 2016;11(3): e0150776.

136. Breiman RF, Cosmas L, Njenga MK, Williamson J, Mott JA, Katz MA, et al. Severe acute respiratory infection in children in a densely populated urban slum in Kenya, 2007–2011. *BMC Infect Dis*. 2015; 15:95.

137. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А., Карпова Л.С. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в-период пандемии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021;20(4):28-39. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>.

138. Burstein B, Sabhaney V, Bone JN, et al. Prevalence of bacterial meningitis among febrile infants aged 29–60 days with

positive urinalysis results: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021 May 12;4(5): e214544

139. Mazamay S, Guegan JF, Diallo N, et al. An overview of bacterial meningitis epidemics in Africa from 1928 to 2018 with a focus on epidemics "outside the belt." *BMC Infect Dis* 2021 Sep 30;21(1027) Wang MS, Zhao M, Liu XJ. Risk factors for poor outcome in childhood tuberculous meningitis. *Sci Rep* 2021 Apr 21; 11:8654.

140. Melekhina Yu.E., Shadrivova O.V., Frolova E.V., Borzova Yu.V. et al. Invasive pulmonary aspergillosis as a complication of severe influenza (case report). *Journal Infectology*. 2020;12(1):96-103. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-1-96-103>.

141. Заугольников В.С., Теплова Н.Н. Рабдомиолиз в клинической практике // Вятский медицинский вестник. - 2002. - № 3. - С. 7-11.

142. Бернс С. А., Зверев К. В., Талызин П. А., Талызина М. Ф. и др. Синдром Гийена — Барре: обзор клинических случаев // Доктор.Ру. 2017. № 1 (130). С. 16–19.

143. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. М., ГЭОТАР – Медиа. 2018; 1056 с.

144. Малышев Н.А., Эсауленко Е.В., Яковлев А.А. и др. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых пациентов. *Современная медицина*; 2015: С. 2-56.

145. Brun-Buisson C., Richard J.-C. M., Mercat A., Thiébaud A.C., Brochard L. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183 (9): 1200–6.

146. Mistry R.D., Fischer J.B., Prasad P.A. et al. Severe complications in influenza-like illnesses. *Pediatrics*. 2014; 134 (3): 684–90.

147. Duggal A., Pinto R., Rubenfeld G., Fowler R.A. Global Variability in Reported Mortality for Critical Illness during the

2009–10 Influenza A (H1N1) Pandemic: A Systematic Review and Meta-Regression to Guide Reporting of Outcomes during Disease Outbreaks. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155044. DOI: 10.1371/journal.pone.0155044.

148. Rovina N., Erifaki M., Katsaounou P. et al. Subjects hospitalized with the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in a respiratory infection unit: clinical factors correlating with ICU admission. *Respir. Care*. 2014; 59 (10): 1560–8.

149. Ishiguro T., Takayanagi N., Kanauchi T. et al. Clinical and radiographic comparison of influenza virus-associated pneumonia among three viral subtypes. *Intern. Med*. 2016; 55 (7): 731–73.

150. Leneva I.A., Burtseva E.I., Yatsyshina S.B. et al. Virus susceptibility and clinical effectiveness of anti-influenza drugs during the 2010–2011 influenza season in Russia. *Intern. J. Inf. Dis*. 2016; 43: 77–84.

151. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30(2):276-81.

152. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199(6):4-9.

153. Lee CF. Lung ultrasound – a primary survey of the acutely dyspneic patient. *J Intensive Care* 2016; 4:57.

154. Макагонов Г.А. Основные диагностические признаки при УЗИ легких. Лекция для врачей. 2018.

155. Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Чухляев П.В. Нарушения сердечно-сосудистой системы при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях. *Медицинский алфавит*. 2020;(34):17-21 <http://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

156. Антонов А. Г., Рындин А. Ю. Транскутанный мониторинг газов крови: клиническое руководство. М. 2010; 24 с.

157. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and trends in child mortality. Report 2015. New York: United Nations Children's Fund; 2015.

158. Kemper A. R., Mahle W. T., Martin G. R., Cooley W. C., Kumar P., Morrow W. R., Kelm K., Pearson G. D., Glidewell J., Grosse S. D., Howwell R. Strategies for implementing screen (ing for critical congenital heart disease. *Pediatrics* 2011; 128: 1258–1268.

159. Al Subaie SS, Al Saadi MA. Features associated with severe disease in hospitalized children with 2009 influenza A (H1N1) infection at a university hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Ann Saudi Med*. 2012;32(1):53–58.

160. Armstrong PK, Dowse GK, Effler PV, Carcione D, et al. Epidemiological study of severe febrile reactions in young children in Western Australia caused by a 2010 trivalent inactivated influenza vaccine. *Br Med J Open*. 2011;1(1): e000016.

161. Herberg JA, Jones KD, Paulus S, Gormley S, et al. Comparison of pandemic and seasonal influenza reveals higher mortality and increased prevalence of shock in children with severe H1N1/09 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(5):438–440.

162. Strong A, Grote V, Liese JG. Severe influenza cases in pediatric intensive care units in Germany during the pre-pandemic seasons 2005 to 2008. *BMC Infect Dis*. 2011; 11:233.

163. O'Brien KL, Walters MI, Sellman J, et al. Severe pneumonia in previously healthy children: the role of preceding influenza infection, *Clin Infect Dis*, 2000, vol. 30(5):784-9.

164. Эсауленков Е.В., Стуколкин К.О., Дунаева Н.В. Григорьева И.В., и др. Редкие симптомы (диарея, менингизм, геморрагический синдром) у больных гриппом различных

субтипов // Вестник новгородского государственного университета. - №71. - Т.1. - 2013. - С.93-97.

165. Мироманова Н.А. Прогнозирование развития пневмонии при гриппе А (H1N1) у детей // Сибирский научный медицинский журнал. 2014. -Т. 34, № 1. -С.54–59.

166. Rimensberger PC, Cheifetz IM, Pediatrics Acute Lung Injury Consensus Conference G. Ventilatory support in children with pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med* 2015;16: S51-60.

167. Ferguson L., Eckard L., Epperson W. B., Long L. P., Smith D., Huston C., Genova S., Webby R., Wan X. F. Influenza D virus infection in Mississippi beef cattle. *Virology*. 2015; 486: 28–34. Doi: 10.1016/j. virol.2015.08.030.

168. Hutchinson E. C. Influenza Virus. *Trends Microbiol*. 2018; 26 (9): 809– 810. Doi: 10.1016/j.tim.2018.05.013.

169. Курбанов С.Д., Юсупова М.А. Клинико-лабораторные особенности острой внебольничной пневмонии у беременных женщин // Патология. -2004.-№3.-С.48-51.

170. Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Трубицына А.Ю., Тарбаева Д.А. Медикаментозная профилактика гриппа у беременных // Вопр. гин., акуш, и перинатол. 2012. - Т. 11, - № 4. - С. 31–36.

171. Киндалова Е.С. Сравнительная характеристика пандемического гриппа А H1N1 и гриппа типа у беременных // Уральский медицинский журнал. —2014. —№ 1 (115). — С.51—55.

172. Киселев О.И., Покровский В.И. Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии. Изд. «Принт». СПб. 2012. С. 85.

173. Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б., Кружкова И.С., Бурцева Е.И. и др. Противовирусная терапия гриппа у

беременных в эпидемическом сезоне 2012-2013 гг. // Тезисы XI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства». М., 2013. С. 1-3.

174. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение: особенности течения у детей и беременных женщин / Учебное пособие / Е.В. Михайлова, И.А. Зайцева, Т.Н. Малюгина, Т.К. Чудакова, А.В. Романовская. – Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2014. – 116 с.

175. Романовская А.В., Хворостухина Н.Ф., Степанова Н.Н., Бебешко О.И., Плеханов А.А. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у беременных: клиника, гемореологические нарушения / Международный журнал экспериментального образования. – 2017. – № 1 – С. 108-109.

176. Серова О.Ф., Царегородцева М.В., Черданцева А.П., Семенова С.С. Эффективность вакцинации против гриппа во время беременности // Фарматека. 2015. № 3. С. 51-57.

177. McNeil S. A., Dodds L. A., Fell D. B., et al. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. The American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2011;204(6): S54–S57. doi: 10.1016/j.ajog.2011.04.031.

178. Черданцев А.П. и др. Развитие в постнатальном периоде детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных // Ульяновский мед.-биол. журн. 2012. № 3. С. 80-85.

179. Koul P. A., Bali N. K., Ali S., et al. Poor uptake of influenza vaccination in pregnancy in northern India. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2014;127(3):234–237.

180. Тарбаева Д. А., Белокрыницкая Т. Е., Серкин Д. М. Модель прогнозирования тяжелых форм гриппа у беременных // Мать и дитя в Кузбассе. - 2015. - № 3. - С. 24-27.

181. Калиматова, Д.М. Факторы риска у беременных женщин с ОРВИ // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2012. - С.205-206.

182. Gunasekaran P. Influenza A/H1N1 2009 in pregnancy—experience in Tamilnadu, India. Indian Journal of Scientific Research. 2012; 3:31–35.

183. Рахимов Р.Р., Рахимов Р.А., Ибадуллаева Н.С. Факторы риска тяжелого течения гриппа у беременных женщин. // Инфекция, иммунитет и фармакология. Ташкент, 2014.- №5.- С.135-139.

184. Сигуа Д.Ш. Перинатальные исходы после перенесенной матерью гриппозной инфекции // Акуш. и гин. 2002. № 2. С. 50–51.

185. Нарциссова Г.П., Волкова И.И., Ленько О.А Роль факторов риска пренатального периода в возникновении врожденных пороков сердца // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 5, 2014. С.- 39-44.

186. Liu S.-L., Wang J., Yang X.-H., et al. Pandemic influenza A(H1N1) 2009 virus in pregnancy. Reviews in Medical Virology. 2013;23(1):3–14. doi: 10.1002/rmv.1712.

187. Альбицкий В.Ю., Баранов А.А. Часто болеющие дети. Клиникосоциальные аспекты. Пути оздоровления. Саратов: СГМИ, 1986.

188. Бокова Н.О. Иммунологические факторы, определяющие течение вирусных заболеваний с поражением респираторного тракта. // «Инфекционные болезни». – 2013. – Т.11. – №1. – С. 78-86.

189. Byington CL, Pavia AT, Rajendu S, Bender JM, Ampofo K, Gesteland P, et al. Development and validation of a risk score for predicting hospitalization in children with influenza virus infection. Pediatr Emerg Care 2009; 25:369-75.

190. Center for Disease Control and Prevention. People at high risk of developing flu-related complications. 2012. www.cdc.gov/flu/index.htm.
191. Campbell A, Rodin R, Kropp R, Mao Y, Hong Z, Vachon J, et al. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza // *CMAJ*. 2010 Mar 9;182(4):349-55. doi: 10.1503/cmaj.091823. Epub 2010 Feb 16.
192. Louie JK, Acosta M, Samuel MC, Schechter R, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Clin Infect Dis* 2011; 52:301-12.
193. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza vaccination Solna, SE: ECDC; 2015. Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/.
194. National Advisory Committee on Immunization. National Advisory Committee on Immunization (NACI): Canadian Immunization Guide chapter on influenza and statement on seasonal influenza vaccine for 2015–2016 update. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2015:61.
195. Siddhivinayak H. Seasonal influenza vaccine use in low- and middle-income countries in the tropics and subtropics: a systematic review 2015. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/188785/1/9789241565097_eng.pdf.
196. Рахимов Р.А., Муминова З.А., Саиджалилова Д.Д. Спектр респираторных вирусов, обусловивших тяжелое течение острой респираторной инфекции у беременных // *Журнал теоретической и клинической медицины*, 2019. -1.-С.113-117.
197. Aghagoli G. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Risk factors, predictors, and complications: A review. *J Card Sug.* 2020, v. 35, p. 1302-1305.
198. Trippella G., Ciarcià M., Ferrari M., Buzzatti C., et al. COVID-19 in Pregnant Women and Neonates: A Systematic Review of the Literature with Quality Assessment of the Studies. *Pathogens*. 2020 Jun 18;9(6):485. doi: 10.3390/pathogens9060485.
199. Guan W. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 2020, v. 382, n. 18, p. 1708-1720.
200. Бецукова А.М. Сравнительная клинико-лабораторная характеристика гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1): автореф дис. — М.: 2013. — С. 8-12.
201. Романовская А.В., Давыдов А.И., Хворостухина Н.Ф. Особенности течения и исходы беременности при гриппе А/Н1N1 SWIN // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2016. — Т. 15, №5. — С. 26-31.
202. Regan A.K., Moore H.C., de Klerk N. et al. Seasonal Trivalent Influenza Vaccination During Pregnancy and the Incidence of Stillbirth: Population-Based Retrospective Cohort Study // *Clin. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 62 (10). — P. 1221-7. doi: 10.1093/cid/ciw082.
203. Вялов С. С. Нормы в педиатрии: справочник / С. С. Вялов. - 3-е изд. - Москва: Медпресс-информ, 2012. - 192 с.
204. Викулов Г. Х. ОРВИ, грипп и герпес: что общего и в чем разница при диагностике и терапии. Взгляд клинического иммунолога и инфекциониста // *Русский медицинский журнал*. - 2015. - № 17. - С. 1032-1037.
205. Краснов В.В. Рациональная терапия гриппа и ОРВИ у детей раннего возраста // *Ремедиум Приволжья*. - 2015. № 10 (140). - С. 35.
206. Габдуллина Р. З. Грипп. Клинические рекомендации по профилактике и лечению // *Русский медицинский журнал*. - 2016. - N 12. - С. 795-799.

207. Balannik V., Wang J., Ohigashi Y., «Design and pharmacological characterization of inhibitors of amantadine-resistant mutants of the M2 ion channel of influenza A virus». *Biochemistry* v.48, p.11872-11882 (2009).

208. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza antiviral medications: Summary for clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (Accessed on October 22, 2020).

209. Chaves SS, Pérez A, Miller L, et al. Impact of Prompt Influenza Antiviral Treatment on Extended Care Needs After Influenza Hospitalization Among Community-Dwelling Older Adults. *Clin Infect Dis* 2015; 61:1807.

210. Sutton SS, Magnolia J, Cummings T, Hardin J. Association Between the Use of Antibiotics, Antivirals, and Hospitalizations Among Patients with Laboratory-confirmed Influenza. *Clin Infect Dis* 2021; 72:566.

211. US Food and Drug Administration. FDA news release: FDA approves new drug to treat influenza. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm624226.htm> (Accessed on October 24, 201821).

212. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenzas. *Clin Infect Dis* 2019; 68: e1.

213. Шибнев В. А., Гараев Т. М., Финогенова М. П., Шевченко Е. С., Бурцева Е. И. Производные адамантана, способные преодолеть резистентность вирусов гриппа А(H1N1)pdm2009 и А(H3N2) к «ремантадину». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153(2): 200–202.

214. Щелканов М. Ю., Шибнев В. А., Финогенова М. П., Федякина И. Т., Гараев Т. М., Маркова Н. В., Кириллов И. М.

Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа А(H1N1)pdm09 на модели in vivo. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59(2): 37–40.

215. Рахимов Р.А. Этиотропная терапия острых респираторных инфекций // Организация и управление здравоохранением, 2017. -10(88). -С.41-48.

216. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2015; 385:1729.

217. Heneghan CJ, Orakpo I, Thompson M, et al. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2547.

218. Ison MG. Optimum timing of oseltamivir: lessons from Bangladesh. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:88.

219. Jefferson T, Jones M, Doshi P, et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *BMJ* 2014; 348: g2545.

220. Kaizen J, Kohn R, Hook JL, Ison MG. Early Oseltamivir After Hospital Admission Is Associated with Shortened Hospitalization: A 5-Year Analysis of Oseltamivir Timing and Clinical Outcomes. *Clin Infect Dis* 2019; 69:52.

221. Muturi SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2014; 2:395.

222. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/seasonal-influenza/clinical-management/about-antiviral-drugs>.

223. US Food and Drug Administration. FDA news release: FDA approves new drug to treat influenza. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm624226.htm> (Accessed on October 24, 2018).
224. Hayden FG, Sugaya N, Hirotzu N, et al. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *N Engl J Med* 2018; 379:913.
225. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, et al. LB16. Phase 3 Trial of Baloxavir Marboxil in High-Risk Influenza Patients (CAPSTONE-2 Study). *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: S764.
226. Xofluza (baloxavir marboxil) for oral use, prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/210854s001lbl.pdf (Accessed on October 17, 2019).
227. Takashita E., Morita H., Ogawa R., Nakamura K., et al. Susceptibility of Influenza Viruses to the Novel Cap-Dependent Endonuclease Inhibitor Baloxavir Marboxil. *Front Microbiol.* 2018; 9: 3026. Doi: 10.3389/fmicb.2018.03026.
228. Furuta Y., Gowen B. B., Takahashi K., Shiraki K. et al. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Res.* 2013; 100(2): 446–454. Doi: 10.1016/j.antiviral.2013.09.015.
229. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: Гэотар-Медиа, 2005. 356 с.
230. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Деева Э.Г. Гамма-интерферон: новый цитокин в клинической практике «Ингарон». М., СПб.: Компания «Димитрэйд График Групп», 2007.
231. Львов, Н.И. Острые респираторные заболевания / Н.И. Львов, В.П. Лихопоев // Руководство по инфекционным болезням: в 2 кн. – 4-е изд., доп. и перераб. – СПб.: Фолиант, 2011. – Кн. 2, ч. III. – С. 7–122.
232. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под редакцией академика РАМН проф. О.И. Киселева, д-ра мед. наук Л.М. Цыбаловой, академика РАМН проф. В.И. Покровского. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 496 с.
233. Селькова Е. П., Калюжин О. В. ОРВИ и грипп. Монография. М., 2015. 224 с.
234. Лусс Л. В., Ильина Н. И. Грипп. Профилактика, диагностика, терапия. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. 120 с.
235. Денисов Л. А., Шолохов И. В. Открытие интерферона и его клиническое применение // *Инфекционные болезни.* 2017, № 1. С. 23–31.
236. Клинический протокол лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, 10 вариант. МЗ РУз, Ташкент. 2022, 111с.
237. <https://www.vidal.ru/drugs/molecule/2973>
238. Саидалиев С.С., Рахимов Р.А. Оптимизация стратегии вакцинации против сезонного гриппа // *Меджурнал. Узбекистана*, 2014.-6.-С.91-93.
239. Маринич И.Г., Кондратьев В.А., Житенев Д.Ф. Организация системы эпидемического надзора за гриппом и ОРЗ в России // *Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия.* – СПб., 2003. – С. 147–156.
240. <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/communicable-diseases/influenza/vaccination/types-of-seasonal-influenza-vaccine>.
241. Операционные аспекты эпиднадзора за гриппом в Европейском регионе ВОЗ: временное руководство (2020 г.).

242. WHO. Global influenza strategy 2019–2030. World Health Organization. 2019. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/311184>. Accessed on October 7, 2021.

243. <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/how-are-vaccines-developed>.

244. <https://rostec.ru/news/kak-sozdaetsya-vaktsina-ot-grippa-ot-yaytsa-do-shpritsa>.

245. Булгакова В.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Привалова Т.Е. Вакцинация против гриппа у детей – как обстоят дела в текущем сезоне // Лечащий врач. 2020. – № 5. – С. 54–58.

246. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2019;68(RR-3):1–21.

247. Lauring AS, Jones JO, Andrino R. Rationalizing the development of live attenuated vaccines. *Nature Biotechnology*. 2010;28(5):573–579.

248. Хромова Е.Е., Семочкин И.А., Ахматова Э.А., Столпникова В. Н., Сходова С.А., Сорокина Е.В. и др. Сравнительная активность вакцин против гриппа: влияние на субпопуляционную структуру лимфоцитов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2016; 6:61–65.

249. Баташева И.И., Бурцев Д.В., Полякова Л.Л., Мельник Л.Н. Анализ медико-эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики гриппа среди детей организованных коллективов. *Инфекционные болезни*. 2010; 8(3): 72–76.

250. Чебыкина А.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа. *Эпидемиол. и вакцинопроф.* 2010; 55(6): 50–54.

251. Брико Н.И. Вакцинопрофилактика гриппа: успехи и перспективы. *Безопасность медицинской деятельности*. 2011; 9: 93–96.

252. Костинов М.П., Ерофеева М.К., Харит С.М. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов. *Terra Medica*. 2011; 2: 7–12.

253. Guidance for the development of evidence-based vaccination recommendations. Geneva: World Health Organization; 2017 (https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf).

254. Буханова Д.В., Белов Б.С., Тарасова Г.М., Эрдес Ш.Ф. и др. Безопасность и эффективность трехвалентной инактивированной сплит-вакцины против гриппа у пациентов с ревматическими заболеваниями. *Клиницист*. 2018;12(1):25–28.

255. Булгакова В.А., Селимзянова Л.Р., Чемакина Д.С., Привалова Т.Е. Вакцинация против гриппа у детей – как обстоятдела в текущем сезоне // Лечащий врач. 2020. – № 5. –С. 54–58.

256. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П., Коршунов ВА., Полибин Р.В. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):8–18.

257. Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А. и др. Влияние ежегодной иммунизации против гриппа на заболеваемость этой инфекцией населения Российской Федерации // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2016; 1 (86): 48–55.

258. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019–20 Influenza Season.

259. Flannery B., Clippard J., Zimmerman R.K., Nowalk M.P., Jackson M.L., Jackson L.A., Early Estimates of Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, January 2015. MMWR. 2015; 64 (01): 10-15.

260. Рахимов Р.А. Инновационные подходы к проблеме противодействия распространению гриппа и других острых респираторных инфекций в Узбекистане // Организация и управление здравоохранением, 2018. -10(100). -С.38-42.

261. Лиознов Д.А., Харит С.М., Ерофеева М.К. и др. Оценка реактогенности и иммуногенности вакцины гриппозной четырехвалентной инактивированной субъединичной // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018. – Т. 17. - № 3. –С. 23–27.

262. Osterhaus ADME. The relevance of tetravalent influenza vaccines. World experience. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018;17(4):76–82.

263. Баташева И.И., Бурцев Д.В., Полякова Л.Л., Мельник Л.Н. Анализ медико-эпидемиологической эффективности вакцинопрофилактики гриппа среди детей организованных коллективов. Инфекционные болезни. 2010; 8(3): 72-76.

264. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012 // Weekly epidemiological record. 2012. Vol. 87, N47. P.461–476.

265. Guideline on influenza vaccines – submission and procedural requirements. Regulatory and procedural requirements module (EMA/56793/2014 Rev. 1) Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/>

[guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-influenza-vaccines-submission-procedural-requirements-rev1_en.pdf).

266. <https://ssv.uz/ru/documentation/sanpin-0239-07-immunoprofilaktika-infektsionnyh-zabolevanij>

267. https://www.norma.uz/novoe_v_zakonodatelstve/ustanovlen_perechen_lic_obyazannyh_vakcinirovatsya_ot_koronavirusa

268. <https://t.me/ssvuz/8702>

269. WHO Coronavirus Disease (COVID-19), 2021 г. (<https://covid19.who.int/>).

270. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines, <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.

271. Beaumont P. Covid-19 vaccine: who are countries prioritizing for first doses. The Guardian. 2020 г., <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/18/covid-19-vaccine-who-are-countries-prioritising-for-first-doses>.

272. Guang Chen, Di Wu, Wei Guo, Yong Cao, Da Huang, Hongwu Wang et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. Medrxiv 2020.02.16.20023903;

273. Prompetcha E., Ketloy C., Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38(1):1–9.

274. <https://www.who.int/ru/news/item/03-11-2021-who-issues-emergency-use-listing-for-eighth-covid-19-vaccine>

275. <https://news.un.org/ru/story/2021/12/1416012>

276. Рахимов Р.А. Как выбрать вакцину от COVID-19. Полный перечень вакцин // Организация и управление здравоохранением, 2021.-2(128).-С.47-51.

277. Рахимов Р.А. Сезон гриппа на фоне COVID-19 // Организация и управление здравоохранением, 2021.-9(135).- С.47-51.

278. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», Версия 13.1 (17.11.2021).

279. Rubin, E. J.; Baden, L. R.; Morrissey, S. Audio Interview: Covid-19 Vaccination and the Omicron Variant New England Journal of Medicine; 385(27): e102, 2021

280. <https://t.me/vaksinauzb/1055> <https://t.me/vaksinauzb/1191>.

281. Руководство по проведению оценок эффективности вакцин в условиях появления новых вариантов вируса SARS-CoV-2). Временное руководство 22 Июля 2021 г. Дополнение к Оценке эффективности вакцины против COVID-19: Временное руководство <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/343173/WHO-2019-nCoV-vaccine-effectiveness-variants-2021.1-rus.pdf>.

282. Брико Н.И. Вакцинопрофилактика гриппа: успехи и перспективы. Безопасность медицинской деятельности. 2011; 9: 93-96.

283. Брико Н.И., Фельдблюм И.В. Современная концепция развития вакцинопрофилактики. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019;18(5):4-13.

284. Костинов, М. П. Эпидемиология и вакцинопрофилактика гриппа в условиях COVID-19: учебное пособие / М. П. Костинов, Е. Г. Симонова, Н. Н. Филатов. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 112 с. - ISBN 978-5-9704-5987-4.

285. Методы оценки охвата вакцинацией против гриппа в целевых группах населения. https://www.euro.who.int/_data/

assets/pdf_file/0020/365240/influenza-vaccination-coverage-rus.pdf

286. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report/ European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC. 2012:68.

287. Ortiz JR, Englund JA, Neuzil KM. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions. *Vaccine*. 2011 Jun 15;29(27):4439-52. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.048. Epub 2011 May 6.

288. Вакцинация и экстренная иммунопрофилактика инфекционных заболеваний у беременных и кормящих женщин: руководство для врачей / под. ред. М.П. Костинова, Л.В. Адамян, А.П. Черданцева, Н.А. Озерецковского, Москва 2022г.

289. Regan AK, Moore HC, de Klerk N, et al. Seasonal Trivalent Influenza Vaccination During Pregnancy and the Incidence of Stillbirth: Population-Based Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016 May 15;62(10):1221-7. doi: 10.1093/cid/ciw082. Epub 2016 Mar 30.

290. Munoz FM. Influenza virus infection in infancy and early childhood. *Paediatr Respir Rev*. 2003 Jun;4(2):99-104. PMID: 12758046.

291. Pollard, A.J., Bijker, E.M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol* 21, 83–100 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>.

292. Шмелева Н.П., Шиманович В.П., Сивец Н.В., Лапо Т.П., Грибкова Н.В. Оценка профилактической эффективности вакцины Гриппол® плюс при массовой вакцинации организованных взрослых и детских коллективов в Республике Беларусь. Эпидемиология и

Вакцинопрофилактика. 2017;16(5):33-42. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-5-33-42>

293. Ильина Т. Н. Оценка эпидемиологической эффективности гриппозной инактивированной полимер-субъединичной вакцины при иммунизации школьников // Вопросы современной педиатрии. 2009; 8(5):47-51. <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-epidemiologicheskoy-effektivnosti-grippoznoy-inaktivirovannoy-polimer-subedinichnoy-vaktsiny>.

294. Seo Y.B., Suk Choi W., Hyeon Baek J. et al. Effectiveness of the influenza vaccine at preventing hospitalization due to acute exacerbation of cardiopulmonary disease in Korea from 2011 to 2012 // Human Vaccines & Immunotherapeutics. — 2014. — 10. — 2. — P. 423–427.

295. Бойцов С.А. и др. Оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа по данным проспективного контроля у лиц, находящихся под диспансерным наблюдением по поводу болезней системы кровообращения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12. — №. 6.

296. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the prevention of seasonal influenza in patients with diabetes: systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2015;13:53. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0295-6>.

297. WHO WER 2012; 87(21):201-216.

298. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7255350.

299. Maaiké C Swets, Clark D Russell, Ewen M Harrison. SARS-CoV-2 co-infection with influenza viruses, respiratory syncytial

virus, or adenoviruses. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00383-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00383-X).

300. Dao TL, Hoang VT, Colson P, Million M, Gautret P. Co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses: A systematic review and meta-analysis. J Clin Virol Plus. 2021 Sep;1(3):100036. doi: 10.1016/j.jcvp.2021.100036. Epub 2021 Aug 9. PMID: 35262019; PMCID: PMC8349735.

301. J STOWE, E TESSIER, MsC at al. Interactions between SARS-CoV-2 and Influenza and the impact of coinfection on disease severity: A test negative design. doi.org/10.1101/2020.09.18.20189647.

302. Рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ в отношении вакцинации против гриппа на сезон 2021/2022 гг. в условиях продолжающейся пандемии COVID-19, WHO/EURO:2021-3920-43679-61435.

Рахимов Р.Р. – PhD, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ
 Абдукадырова М.А. – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ
 Рахимов Р.А. – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ
 Хикматуллаева А.С. – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ

ТЯЖЁЛАЯ ОСТРАЯ РЕСПИРАТОРНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Монография

Редактор Э. Хуснутдинова
 Художник К. Бойхужаев
 Компьютерная верстка К. Бойхужаев

Подписано в печать 12.09.2022.
 Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 7,4. Уч.-изд. л. 7,6. Тираж
 300 экз. Заказ №34.

Монография предназначена для распространения
 среди медицинских работников на не коммерческой
 основе (бесплатно)

Издательство ООО «CHINOR FAYZI BALAND».
 Ташкент, Чиланзарский рай., Алмазар 15/6-8

Отпечатано в типографии
 ООО «DAVR MATBUOT SAVDO».
 100198, Ташкент, Куйлюк, массив 4, 46.

Гриппол® плюс

за 14 лет применения использовано

>160 млн. доз

Вакцина для профилактики гриппа у детей
 в возрасте с 6 месяцев и взрослых,
 в том числе из групп риска

Вакцина не содержит консервантов
 и антибиотиков



Узнайте больше
 о вакцинах Гриппол®
 на сайте www.grippol.ru



ГРИПП. ВАКЦИНАЦИЯ С ПЛЮСОМ!

Гриппол® плюс — современная противогриппозная
 тривалентная инактивированная субъединичная вакцина

Содержит высокоочищенные антигены вируса гриппа
 производства Нидерландов. Адьювант азоксимера бромид
 в составе вакцины способствует формированию выраженного
 гуморального и клеточного иммунного ответа^{1,2}. Соответствует
 международным требованиям по эффективности, безопасности
 и качеству³. Выпускается в индивидуальной шприц-дозе
 с атравматичной иглой, ампулах и флаконах



1. Tashiro K, et al. Low-dose influenza vaccine Grippol® Quadrivalent with adjuvant Polyoximerum induces
 a T helper-2 mediated humoral immune response and restores NK cell activity. *Vaccine*. - 2010.
 2. M.P. Kozlov, N. K. Abdullayeva, E. A. Jitkova. The impact of Adjuvanted and Non-Adjuvanted
 Influenza Vaccines on the Innate and Adaptive Immunity by Children. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. Volume 173, p. 101-103.
 3. P. Kozlov. Безопасность и эффективность субъединичных вакцин против гриппа.
 Школьный Педиатрический. Систематический обзор и метаанализ в отношении
 эффективности и безопасности инактивированных вакцин. 2019. 17(1) 102-108.

Информация для специалистов. Наличие противопоказаний. Порядок назначения
 согласовать с инструкцией. Регистр. РУ №07/03/02059/02/16 от 29 мая 2021 г.

Петровакс

За дополнительной информацией обращайтесь
 в ООО «НПО Петровакс Фарм»
 Москва, Пресненская набережная, 12,
 Башня «Федерация Восток», 38-й этаж
 +7 495 730 75 45, info@petrovax.ru
 www.petrovax.ru

100000 руб.

ДЛЯ ЗАМЕТОК