



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

**Профилактика и контроль вспышек сезонного
гриппа в учреждениях длительного ухода:
обзор доказательных данных и руководство по
надлежащей практике**



апрель 2017

Фотография: © Всемирная организация здравоохранения/Olli Häkämies

Запросы относительно публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ следует направлять по адресу:

Publications (Публикации)
WHO Regional Office for Europe (Европейское региональное бюро ВОЗ)
Marmorvej 51
DK - 2100 Copenhagen Ø, Denmark

Кроме того, запросы на документацию, информацию по вопросам здравоохранения или разрешение на цитирование или перевод документов ВОЗ можно заполнить в режиме онлайн на сайте Регионального бюро: (<http://www.euro.who.int/pubrequest>).

© Всемирная организация здравоохранения 2017

Все права защищены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет запросы о разрешении на перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого бы то ни было мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города или района или их органов власти либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых полное согласие пока не достигнуто.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни при каких обстоятельствах не несет ответственности за ущерб, связанный с использованием этих материалов. Мнения, выраженные в данной публикации авторами, редакторами или группами экспертов, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Содержание

Предисловие.....	i
Авторы.....	iii
Благодарности.....	iii
Заявление о конфликте интересов.....	iv
Сокращения и акронимы.....	v
Определения терминов.....	vii
Резюме.....	x
Описание руководства:.....	x
Введение и область применения руководства.....	xi
РУКОВОДСТВО.....	1
Текущие меры и меры, предшествующие вспышке.....	2
Планирование и организация.....	2
Письменная инструкция.....	2
Профессиональная подготовка и обучение.....	3
Снабжение.....	3
Вакцинация персонала.....	4
Вакцинация пациентов.....	5
Эпиднадзор.....	7
Ранее распознавание возможной вспышки.....	8
Определение случая гриппоподобного заболевания.....	8
Определение вспышки.....	8
Уведомление о подозреваемой вспышке.....	9
Органы общественного здравоохранения.....	9
Тестирование на грипп.....	10
Мероприятия при вспышке.....	11
Первоначальные действия.....	11
Органы общественного здравоохранения.....	13
Группа по борьбе со вспышкой.....	13
Руководящие принципы профилактики и контроля инфекции.....	14
Стандартные меры предосторожности.....	15
Меры по предотвращению передачи инфекции.....	15
Использование противовирусных препаратов.....	27

Противовирусное лечение	27
Противовирусная профилактика	28
Рекомендованные дозы ИНа для лечения и постконтактной профилактики	30
Осельтамивир	30
Занамивир	32
Завершение вспышки	33
Сводная таблица	34
Приложения	41
Приложение А - Вспомогательные материалы	42
А1: Методический плакат для использования в СДУ	42
А2: Контрольный перечень действий в день 0	42
А3: Контрольный перечень ежедневных действий	42
А4: Форма построчного перечня для применения во время вспышки - пациенты	42
А5: Форма построчного перечня для применения во время вспышки - персонал	42
А6: Форма для предоставления ежедневной оперативной информации	42
А7: Завершение вспышки - итоговый отчет	42
А8: Блок-схема по борьбе со вспышкой	43
А9: Форма перевода пациента в другое учреждение	43
А10: Информационный листок ВОЗ о гигиене рук	43
А11: Информационный листок ВОЗ о средствах индивидуальной защиты	43
А12: Объявление на входной двери	43
А13: Плакат для посетителей	43
Приложение В – Обзор литературы	44
Группы населения, подверженные риску	44
Бремя заболевания	45
Эпидемиология	46
Инкубационный период и серийный интервал	46
Вирусовыделение	47
Способы передачи	49
Капельная и аэрозольная передача	50
Контактная передача	51
Медицинские работники как переносчики инфекции	52
Оценка доказательств эффективности вмешательств	54
Вакцинация пожилых людей, проживающих в СДУ	54
Вакцинация РЗ с целью защиты пациентов	55

Вакцинация от пневмококковой инфекции.....	57
Вмешательства нефармацевтического характера.....	59
Противовирусные препараты	64
Приложение С - Таблицы доказательных данных	70
С1 Резюме систематических обзоров по оценке эффективности вакцины против гриппа у пожилых людей, проживающих в СДУ.....	70
С2 Резюме систематических обзоров по оценке эффективности вакцинации РЗ в целях предупреждения гриппа у пожилых людей	74
С3 Резюме систематических обзоров по оценке вакцины для предупреждения пневмококковой инфекции у взрослых	82
С4 Резюме систематических обзоров по оценке эффективности вмешательств нефармацевтического характера в отношении снижения передачи гриппа	87
С5 Резюме Кокрановского систематического обзора Jefferson и соавт., 2010(10) “Физические вмешательства, направленные на прерывание или уменьшение распространения респираторных вирусов” (не специфичные для гриппа или для СДУ).....	95
С6 Резюме систематических обзоров по оценке эффективности противовирусных препаратов для лечения гриппа.....	99
С7 Резюме систематических обзоров по применению ИНа для профилактики гриппа.....	116
Ссылки.....	122

Предисловие

Доктор Zsuzsanna Jakab, директор Европейского регионального бюро ВОЗ



Население Европейского региона ВОЗ стремительно стареет, доля лиц в возрасте 65 лет и старше, по прогнозам, увеличится с 14% в 2010 г. до 25% в 2050 г. Европейское региональное бюро ВОЗ посредством Европейской политики здравоохранения "Здоровье-2020" стремится значительно улучшить состояние здоровья и благополучия населения, уменьшить неравенство в отношении здоровья, укрепить охрану общественного здоровья и обеспечить наличие универсальных, устойчивых и высококачественных систем здравоохранения, ориентированных на человека. Эти задачи соответствуют новым Целям в области устойчивого развития (Цель 3: Обеспечение

здорового образа жизни и содействие благополучию для всех в любом возрасте) и основываются на подходе, охватывающем все жизненные этапы, чтобы повысить эффективность вмешательств на протяжении всей жизни человека.

Для пожилых людей шансы провести последние годы жизни в хорошем состоянии здоровья и благополучия внутри одной страны и в разных странах различны. Поскольку пожилые люди, а также другие уязвимые группы населения, с большой вероятностью могут серьезно пострадать от сезонного гриппа, ВОЗ рекомендует им проходить вакцинацию. Вакцинация – это основная мера в "Стратегии и плане действий в отношении здорового старения в Европе на 2012–2020 гг." Европейского регионального бюро ВОЗ.

Вместе с тем, уровень вакцинации против сезонного гриппа в этих группах во многих странах низкий и снижается в Европейском регионе в целом, а вспышки гриппа в учреждениях длительного ухода для престарелых и инвалидов бывают часто. Европейское региональное бюро ВОЗ оказывает поддержку государствам-членам в профилактике и борьбе с гриппом с помощью широкого спектра мероприятий, но до сих пор отсутствовало специальное руководство по профилактике и контролю гриппа в учреждениях здравоохранения. Настоящий документ по надлежащей практике включает современные фактические данные и методы для

предотвращения и контроля вспышек гриппа в учреждениях длительного ухода. Он составлен совместно с Сотрудничающим центром ВОЗ по пандемическому и эпидемическому гриппу и научным исследованиям в Ноттингемском университете, Соединенное Королевство, при участии экспертов по гриппу из Европейской региональной сети.

Мы надеемся, что он станет полезным инструментом и позволит снизить бремя тяжелых форм гриппа среди уязвимых групп населения в регионе.

Авторы

Данный документ составили Louise Lansbury (научный сотрудник) и профессор Jonathan Nguyen-Van-Tam, Сотрудничающий центр ВОЗ по пандемическому и эпидемическому гриппу и научным исследованиям, исследовательская группа по защите здоровья и гриппу, кафедра эпидемиологии и общественного здравоохранения, Школа медицины, Ноттингемский университет, Соединенное Королевство. Работу координировала д-р Caroline Brown, руководитель Программы по гриппу и другим респираторным инфекциям, Европейское региональное бюро ВОЗ.

Благодарности

Выражаем благодарность следующим экспертам:

Сеть эпиднадзора за гриппом Европейского региона ВОЗ:

Silke Buda: Институт Роберта Коха, Берлин, Германия

Angeliki Melidou: Школа медицины, Университет Аристотеля в Салониках, Греция

Anne Mosnier: Open Rome, Париж, Франция

Helen Murphy: Центр эпиднадзора и защиты здоровья, Дублин, Ирландия

Joan O'Donnell: Руководитель службы здравоохранения, Дублин, Ирландия

Helena Rebelo Andrade: Национальный институт здоровья, Лиссабон, Португалия

Европейский центр по предупреждению и контролю заболеваний:

Pasi Penttinen

Штаб-квартира ВОЗ:

Nahoko Shindo

Европейское региональное бюро ВОЗ:

Diane Gross

Dina Pfeifer

Ana Paula Coutinho Rehse

Заявление о конфликте интересов

Jonathan Nguyen-Van-Tam работал в качестве старшего клинического эксперта. Jonathan Nguyen-Van-Tam сообщает о получении неограниченных образовательных грантов от компаний Ф. Хоффманн-Ля Рош и ГлаксоСмитКляйн в течение последних пяти лет на исследования гриппа, не имеющие отношения к борьбе с гриппом в учреждениях длительного ухода.

Сокращения и акронимы

БВРС-Ков	коронавирус ближневосточного респираторного синдрома
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБВ	группа по борьбе со вспышкой
ГПЗ	гриппоподобное заболевание
ДВФ	двухфазная вентиляция с положительным давлением в дыхательных путях
ДИ	доверительный интервал
ЕС	Европейский союз
ИНа	ингибитор нейраминидазы
ИПИ	инвазивная пневмококковая инфекция
МОП	место оказания медицинской помощи
НФВ	вмешательства нефармацевтического характера
ОР	отношение рисков
ОРИ	острая респираторная инфекция
ОШ	отношение шансов
ПКИ	профилактика и контроль инфекции
ПОА	процедуры с образованием аэрозолей
РЗ	работник здравоохранения
РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
РСВ	респираторный синцитиальный вирус
СДУ	стационарные учреждения длительного ухода
СИЗ	средства индивидуальной защиты
СО	систематический обзор
ТОРИ	тяжелая острая респираторная инфекция
ТОРС	тяжелый острый респираторный синдром
ТОРС-АКВ	ТОРС-ассоциированный коронавирус
ч./млн	число частей на миллион
ЧС	частота случаев
CDC	Центр по контролю и предупреждению заболеваний, Атланта, США (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA)
ECDC	Европейский центр профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control)
GRADE	система классификации и оценки качества рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
ITT	намерение применить вмешательство (intention-to-treat)
ITTI	намерение применить вмешательство в отношении подтвержденного гриппа (influenza-confirmed intention-to-treat)
NNTB	число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы получить благоприятный исход (number needed to treat benefit)

NNTH	число пациентов, необходимое для выявления неблагоприятного исхода (number needed to harm)
PCV	пневмококковая капсулярная вакцина (pneumococcal capsulate vaccine)
PPV	пневмококковая полисахаридная вакцина (pneumococcal polysaccharide vaccine)

Определения терминов

Вмешательства нефармацевтического характера – меры, помимо вакцинации и применения лекарственных средств, которые могут быть предприняты отдельными лицами, семьями и сообществами в целях предотвращения или ограничения распространения инфекционных заболеваний. Это может быть изоляция, карантин, социальное дистанцирование, ограничение передвижений и поездок, наружное обеззараживание, гигиена и соблюдение мер предосторожности в быту.

Воздушная передача – распространение возбудителей через аэрозоли или каплеобразные ядра, заразность которых может сохраняться все то время, пока они находятся в воздухе во взвешенном состоянии и переносятся на большие расстояния.

Гигиена рук – общий термин, относящийся к любому действию по очищению рук с целью уменьшения количества транзитной микрофлоры.

Дезинфекция – процесс уничтожения всех жизнеспособных патогенных микроорганизмов, за исключением бактериальных спор, на неодушевленных объектах.

Заметно загрязненные руки – руки, на которых хорошо видны грязь или биологические жидкости.

Изоляционные меры предосторожности – мероприятия по сведению к минимуму риска передачи инфекции. Их часто называют мерами ПКИ. Изоляционные меры предосторожности обычно подразделяются на стандартные меры предосторожности (при оказании помощи любым пациентам) и дополнительные меры предосторожности (необходимы при особых обстоятельствах и включают меры по предотвращению передачи инфекции контактным и воздушно-капельным путем).

Капельная передача – распространение инфекционного агента посредством мелких капель (как правило, > 10 мкм в диаметре), которые обычно выделяет инфицированный человек при кашле, чихании и разговоре, и которые оседают на конъюнктиву, слизистую оболочку рта, носа, горла или глотки другого человека. Капли могут попасть в дыхательные пути, но они слишком велики, чтобы достигнуть легких, и распространяются только на небольшие расстояния (< 1 м) от источника; в отличие от каплеобразных ядер или аэрозолей, капли быстро оседают из воздуха по баллистической траектории.

Контактная передача – распространение инфекционного агента посредством физического контакта с людьми или объектами (*прямая контактная передача* реализуется посредством

физического контакта между источником инфекции и восприимчивым организмом; *косвенная контактная передача* реализуется посредством контакта восприимчивого организма с зараженным объектом, также известна как передача через *фомиты*).

Медицинская маска – также известна как хирургическая или процедурная маска. Как средство индивидуальной защиты, маска для лица предназначена для защиты медицинских работников и людей, осуществляющих уход, от патогенов, передающихся капельным путем, или входит в состав приспособлений для защиты лица при уходе за пациентами, если есть опасность попадания брызг крови, биологических жидкостей, выделений или экскрементов. В данном документе речь идет только об одноразовых медицинских масках.

Медицинские перчатки – одноразовые перчатки, используемые во время медицинских процедур, в том числе смотровые перчатки (стерильные или нестерильные), хирургические перчатки и медицинские перчатки для работы с химиотерапевтическими препаратами.

Острая респираторная инфекция – острое заболевание дыхательных путей инфекционной этиологии, как правило, вызванное повсеместно циркулирующими вирусами, включая вирусы гриппа, вирусы парагриппа, риновирусы, РСВ, человеческие метапневмовирусы, человеческие коронавирусы 229E, NL63, OC43 и HCU1, аденовирусы и некоторые энтеровирусы. Хотя симптомы могут варьировать, заболевание характеризуется быстрым началом с лихорадкой, кашлем, насморком, болью в горле, одышкой и свистящим дыханием.

Противоаэрозольный респиратор – тип лицевой маски, плотно прилегающей к лицу, которая имеет встроенное фильтрующее устройство или в которой вся лицевая часть изготовлена из фильтрующего материала.

Профилактика и контроль инфекции – профилактика и контроль инфекций (ПКИ) представляет собой практическую дисциплину, занимающуюся а) предупреждением инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов, медицинских работников, посетителей и других лиц, имеющих отношение к медицинским учреждениям; и б) подготовкой медицинских учреждений к оперативному распознаванию вспышек инфекционных болезней и реагированию на них.

Процедуры с образованием аэрозолей, сопряженные с высоким риском передачи патогенов, – медицинские процедуры, при которых образуются аэрозоли, что всегда связано с повышенным риском передачи патогенов из-за образования инфекционных частиц, обычно диаметром до 5 мкм, так называемых "аэрозолей" или "каплеобразных ядер", которые при вдыхании могут попасть в нижние дыхательные пути.

Распределение по группам – размещение пациентов, инфицированных одним и тем же патогеном с лабораторным подтверждением (или без подтверждения, но со сходными клиническими признаками и эпидемиологической связью), в одном определенном отделении, палате или зоне (с одним и тем же или разным обслуживающим персоналом).

Респираторная гигиена – практика прикрывать нос и рот при кашле или чихании (салфетками, медицинской маской, рукавом или согнутым локтем) с последующей гигиеной рук для того, чтобы выделения из дыхательных путей, возможно содержащие инфекционные частицы, меньше рассеивались.

Скорость клинического распространения – доля восприимчивой группы населения, у которой возникают симптомы болезни после определенного контакта с возбудителем.

Средства индивидуальной защиты – специализированная одежда или оснащение для защиты от возбудителей инфекции.

Стационарные учреждения длительного ухода (СДУ) – учреждения, оказывающие помощь людям, не способным к самостоятельной жизни в обществе.

GRADE (Система градации качества анализа, разработки и оценки рекомендаций) – систематический и точный способ классификации качества доказательств и силы рекомендаций. Качество доказательства оценивают как высокое, среднее, низкое или очень низкое на основании дизайна исследования (доказательства, основанные на результатах РКИ, начинаются с высокого качества, а доказательства, основанные на результатах наблюдательных исследований, – с низкого), затем качество повышается или снижается в соответствии с оценкой методологических недостатков в рамках компонентов исследований, согласованности результатов между исследованиями, возможности обобщить результаты исследований с участием большего числа пациентов, а также величины эффекта (1).

ITT-анализ – анализ данных об участниках исследования на основании группы, в которую они изначально были распределены, независимо от того, прекратили ли они участие в исследовании, соблюдали ли режим лечения, или перешли на другое лечение. ITT-анализ часто используют в качестве доказательной базы для принятия решений в области здравоохранения, поскольку он отражает фактическое положение дел.

Резюме

Сезонный грипп – это острая вирусная инфекция, которая легко распространяется от человека к человеку, вызывая ежегодные эпидемии, пик которых в регионах с умеренным климатом приходится на зимний период. Гриппом может заболеть любой человек, но у некоторых людей, в том числе маленьких детей, стариков, беременных женщин и лиц с хроническими заболеваниями, ожирением или ослабленной иммунной системой, выше риск тяжелой инфекции, которая требует госпитализации и может привести к смерти.

Неоднократно зафиксированы случаи заражения гриппом при оказании медицинской помощи, а также вспышки гриппа в стационарных учреждениях длительного ухода (СДУ). Эти вспышки способны быстро распространяться среди пациентов, сотрудников и посетителей и вызывать у пациентов тяжелое заболевание и смерть.

Описание руководства:

В данном документе первостепенное внимание уделено профилактике и борьбе с гриппом, связанным с оказанием медицинской помощи, и вспышкам гриппа в таких СДУ, где часто находятся пожилые люди, ослабленные и истощенные, а вирус гриппа может быть занесен недавно госпитализированными пациентами, посетителями или персоналом. Тем не менее, общие принципы, приведенные в настоящем руководстве, также подходят для профилактики и более эффективной борьбы в СДУ со вспышками острых респираторных заболеваний другой этиологии, а также могут применяться в аналогичных учреждениях, таких как школы-интернаты, детские дома, военные казармы и места заключения. Основной целевой аудиторией настоящего руководства являются работники здравоохранения, оказывающие медицинскую помощь в СДУ (т.е. квалифицированные сотрудники этих учреждений), для которых руководство будет служить не только ориентиром при вспышках инфекции, но и основой для выработки собственной стратегии для конкретного учреждения. Предотвращение и контроль вспышек гриппа в СДУ требует многостороннего подхода, включающего вакцинацию, обучение и предоставление информации, постоянный эпиднадзор и раннее выявление инфекции, меры по профилактике и контролю передачи инфекции, а также использование противовирусных препаратов в случае необходимости. Наличие в СДУ целеустремленной и сильной команды по планированию и управлению – ключевой элемент успешной реализации мер по профилактике и контролю инфекции. Благодаря этому каждый сотрудник будет чувствовать свою значимость и ответственность в деле профилактики и

контроля распространения инфекции не только во время вспышки, но и во все остальное время.

Основная часть документа включает в себя:

- знакомство с концепциями, о которых идет речь в руководстве;
- конкретные рекомендации по предотвращению и контролю вспышек гриппа в СДУ по следующим направлениям:
 - меры, предшествующие вспышке: обычные меры профилактики инфекции;
 - ранее распознавание возможной вспышки;
 - контрольные меры во время вспышки гриппа, в том числе использование противовирусных препаратов для лечения и постконтактной профилактики;
 - действия, которые следует предпринять после окончания вспышки;
- в [сводной таблице](#) изложены принципы рекомендаций по описанным выше направлениям;
- в [Приложении А](#) представлены ссылки на контрольные перечни вопросов и вспомогательные материалы для использования в СДУ;
- в [Приложении В](#) приведен обзор групп населения, подверженных риску, и бремени заболевания в этих группах, обзор эпидемиологии гриппа и способов передачи вируса, а также оценка доказательств для ключевых рекомендаций;
- [Приложение С](#) содержит вспомогательные таблицы, в которых обобщены проверенные фактические данные.

Даны перекрестные ссылки на другие рекомендации ВОЗ с дополнительной информацией о гигиене рук и профилактике инфекций, а также контроле острых респираторных инфекций, которые могут вызывать эпидемии и пандемии в условиях медицинских учреждений.

Введение и область применения руководства

Этот обзор фактических данных и руководство по надлежащей практике представляет собой второй этап совместного проекта Программы по гриппу и другим респираторным инфекциям в Европейском региональном бюро ВОЗ и Сотрудничающего центра ВОЗ по пандемическому и эпидемическому гриппу и научным исследованиям в исследовательской группе по защите

здоровья и гриппу школы медицины в Ноттингемском университете, в ответ на запрос государств-членов Европейского региона ВОЗ на руководство по борьбе со вспышками сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода.

Существующая практика по профилактике и контролю вспышек гриппа в СДУ в государствах-членах Европейского региона была описана в первой фазе проекта и использовалась в качестве доказательной базы при разработке этого руководства¹. Чтобы по возможности лучше описать надлежащую практику, был также добавлен обзор фактических данных о различных мерах профилактики и контроля вспышек гриппа в СДУ на основании опубликованных систематических обзоров.

В контексте этого документа термин "стационарные учреждения длительного ухода" (СДУ) используется для обозначения домов-интернатов и домов престарелых, в которых оказывают помощь людям, не способным самостоятельно жить в обществе из-за преклонного возраста либо физической или психической недееспособности. Проживают в подобных учреждениях, как правило, люди преклонного возраста, часто с несколькими сопутствующими заболеваниями, в том числе деменцией, которые могут нуждаться в специальном уходе.

Однако в некоторых государствах-членах в СДУ могут проживать также сравнительно молодые люди, которые нуждаются в квалифицированном уходе. Хотя в центре внимания этого руководства находятся СДУ, предоставляющие уход преимущественно пожилым людям, все рекомендации, изложенные в настоящем руководстве, также применимы к другим закрытым или полужакрытым сообществам взрослых людей, где вспышки гриппа могут представлять собой проблему, в том числе к тем учреждениям, в которых пациенты могут быть моложе, но, тем не менее, нуждаются в уходе, а также к учреждениям реабилитационной и паллиативной помощи. Учреждения, в которых живут дети (например, детские дома и школы-интернаты), а

¹ Руководство было пересмотрено в следующих странах: Германии, Греции, Ирландии, Испании, Нидерландах, Республике Молдова, Словении, Соединенном Королевстве (отдельные руководства из Англии, Северной Ирландии, Уэльса и Шотландии), а также Узбекистане, Франции, Швеции и Эстонии.

также другие закрытые учреждения, где проживают в целом здоровые люди, например тюрьмы и лагеря военной подготовки, в этом руководстве специально рассматриваться не будут, хотя для них верны и подлежат внедрению те же принципы.

В зависимости от типа учреждения и потребностей проживающих там людей, уход осуществляется целым рядом сотрудников, включая помощников по уходу с невысокой формальной медицинской квалификацией, дипломированных медсестер, обслуживающий персонал, персонал пищеблока и административный персонал, а также внештатных работников, оказывающих амбулаторную медицинскую помощь, таких как врачи общей практики (ВОП), и других медицинских работников, непосредственно не связанных с учреждением. В некоторых европейских моделях оказания помощи у отдельных пациентов в СДУ остается тот же врач, который наблюдал пациента до поступления в это учреждение (в соответствии с принципом непрерывного оказания помощи "от колыбели до могилы"). Это означает, что зачастую СДУ не имеет одного собственного поставщика медицинских услуг, вместо этого пациентов СДУ обслуживают разные врачи. Это может осложнить распознавание вспышки, так как врач общей практики, посещающий пациента А (только), может не участвовать в оказании помощи пациентам В, С и D. Таким образом, вспышку не удастся распознать так же быстро или надежно, как это было бы в случае единственного поставщика медицинских услуг.

Европейский регион ВОЗ, включающий в себя 53 государства-члена, охватывает обширную географическую область со значительными демографическими колебаниями и различиями в политике и инфраструктуре здравоохранения и социального обеспечения. Этот документ по надлежащей практике содержит общие рекомендации, чтобы помочь органам и учреждениям здравоохранения в профилактике и контроле вспышек гриппа и, следовательно, должен быть адаптирован в соответствии с конкретными национальными и местными условиями.

РУКОВОДСТВО

Текущие меры и меры, предшествующие вспышке

Планирование и организация

Письменная инструкция

- Условия и уровни сложности в СДУ различаются внутри одной страны и между странами. Исполнительные органы и руководство учреждений здравоохранения должны определить стратегии с оптимальными коэффициентами рентабельности на основе потенциала учреждений в отношении устойчивого и непрерывного улучшения качества.
- Руководство каждого СДУ должно обеспечить наличие письменных инструкций по следующим вопросам:
 - стратегия вакцинации пациентов и сотрудников, в том числе против гриппа;
 - создание в СДУ инфраструктуры для профилактики и контроля инфекций (ПКИ), способствующей реализации мер ПКИ. Программа ПКИ должна включать тот или иной вид эпиднадзора за инфекциями, программу борьбы с эпидемией, обучение сотрудников формированию и пересмотру методов, принципов и процедур инфекционного контроля, программу охраны здоровья сотрудников, программу охраны здоровья пациентов, а также мониторинг практики ухода за пациентами. Программа также может включать вопросы повышение качества, безопасности пациентов, экологической экспертизы, мониторинга применения антибиотиков, обзора и оценки продукции, предотвращения судебных разбирательств, безопасности пациентов, планирования готовности и отчетности о заболеваниях для органов здравоохранения;
 - план борьбы со вспышкой инфекции в письменном виде, который включает распознавание вспышки (определения, пороговые значения подозреваемой вспышки), каналы коммуникации (включая систему восходящего оповещения или контактную информацию всех сотрудников учреждения), оперативные меры, планы действия персонала в чрезвычайных ситуациях, перечень ограничений для посетителей и рассмотрение стратегии противовирусного лечения и профилактики;
 - предписание для сотрудников с симптомами гриппоподобного заболевания (ГПЗ) оставаться дома до разрешения симптомов;

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

- описание сферы полномочий и комплектования Группы по борьбе со вспышкой;
- правила поведения для посетителей в пик сезонного гриппа, с особым вниманием к посетителям с симптомами ОРИ.

Во всех СДУ руководство должно назначить сотрудника, ответственного за разработку, внедрение и регулярную проверку правил и протоколов по профилактике и контролю гриппа.

Профессиональная подготовка и обучение

Во всех СДУ руководство должно проводить вводный курс обучения всех новых сотрудников, включающий правила вакцинации, методы, принципы и процедуры инфекционного контроля, а также информирование о гриппе (в том числе о его влиянии, распознавании подозреваемых случаев, каналов коммуникации, мерах на случай возможной вспышки и правилах исключения персонала).

- Обучение персонала – непрерывный процесс, поэтому все сотрудники должны регулярно проходить переподготовку по методам, принципам и процедурам инфекционного контроля. В учреждении следует вести централизованный учет данных по обучению персонала для выявления сотрудников, которым требуется переподготовка.
- Руководство СДУ должно постоянно стремиться к лучшему соблюдению персоналом мер по борьбе с инфекцией, например путем управления качеством (в том числе в отношении безопасности пациентов), управления рисками (например, оперативного сообщения о нежелательных явлениях или ошибках), проверок профессиональной деятельности и оценки эффективности.
- Должностные функции сотрудников и их полномочия должны быть четко определены для того, чтобы облегчить соблюдение плана борьбы со вспышкой.

Снабжение

Руководство СДУ несет ответственность за надлежащее обеспечение учреждения материальными и человеческими ресурсами и средствами для четкого соблюдения стандартных мер предосторожности и мер ПКИ по предотвращению передачи инфекции. В достаточном количестве всегда должны быть следующие материалы (для повседневного использования, а также на случай повышенного спроса при вспышке инфекции):

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

- средства для гигиены рук (мыло, чистая проточная вода, дезинфицирующее средство для обработки рук, одноразовые бумажные полотенца);
- средства индивидуальной защиты (СИЗ) для ухода за пациентами (медицинские маски, халаты, перчатки, водонепроницаемые фартуки, респираторы (для тех учреждений, в которых пациентам требуется уход за эндотрахеальными трубками и другие сложные манипуляции на дыхательных путях);
- соответствующие материалы для уборки и дезинфекции.

Обоснование:

В штате СДУ много сотрудников, в том числе с минимальной медицинской подготовкой или совсем без нее. Поэтому руководителям этих учреждений необходимо обеспечить постоянное прохождение сотрудниками обучения практическим мерам по борьбе с инфекцией с акцентом на их важности, а также гарантировать возможность реализации мер ПКИ в учреждении на достаточном уровне.

Во время вспышки ТОРС было установлено, что соблюдение мер ПКИ связано с осознанием медработниками того, что в их учреждениях есть четкие правила и протоколы, что руководство положительно относится к гигиене труда и технике безопасности и обеспечивает обучение практическим мерам ПКИ (2). Таким образом, руководство СДУ играет центральную роль в создании сильной институциональной атмосферы, в которой персонал чувствует свою значимость, имеет постоянный доступ к учебным ресурсам, вооружен четкими правилами по борьбе с инфекцией, располагает материалами и средствами для надлежащего соблюдения норм инфекционного контроля.

Вакцинация персонала

- Ежегодная вакцинация против гриппа, при отсутствии противопоказаний, должна быть предложена всем сотрудникам, которые могут иметь контакт с проживающими в СДУ.
- Руководство СДУ должно нести ответственность за вакцинацию против гриппа максимально возможного числа сотрудников до начала сезона гриппа.
- Следует назначить конкретного сотрудника, который будет отвечать за координацию программы вакцинации персонала в учреждении.

- Данные об иммунном статусе всех сотрудников следует регистрировать ежегодно или при устройстве на работу новых сотрудников, которым следует предложить вакцинацию против сезонного гриппа, если в текущем сезоне они ее не прошли.
- Факт введения вакцины следует регистрировать в личном деле сотрудников и сообщать их лечащим врачам о том, что вакцинацию делали в другом месте.
- Данные об иммунном статусе персонала должны быть легко доступны для органов здравоохранения в случае вспышки заболевания и для расчета показателей охвата вакцинацией.
- Руководство СДУ должно информировать персонал об охвате вакцинацией (например, размещая диаграммы охвата вакцинацией на доске объявлений или выдавая значки вакцинированным сотрудникам).

Вакцинация пациентов

- Ежегодную вакцинацию против гриппа следует предлагать всем пациентам, не имеющим противопоказаний, до начала сезона гриппа.
- Новым пациентам, не привитым против гриппа в текущем сезоне, следует предложить догоняющую вакцинацию, если они пропустили цикл вакцинации для других пациентов.
- Пациентам (или их ближайшим родственникам, если пациент не способен дать информированное согласие) должна быть предоставлена надлежащая информация о вакцине, чтобы они могли принять обоснованное решение о том, делать ли прививку. Бывает и так, что у психически или юридически недееспособных пациентов, не способных дать информированное согласие, нет опекуна или ближайших родственников. Установление законной опеки над такими пациентами для получения возможности выполнения медицинских процедур, включая вакцинацию, должно быть урегулировано в соответствии с внутренним законодательством.
- Лицам, регулярно навещающим пациентов, также следует предложить сделать прививку против гриппа, чтобы защитить себя и тех, кого они навещают.
- Введение вакцины следует отразить в медицинских картах пациентов.

- Также пациентам следует предложить прививку полисахаридной 23-валентной вакциной против пневмококковой инфекции (однократно*) и зафиксировать введение вакцины в их медицинских картах. Новым пациентам, у которых нет сведений о вакцинации против пневмококковой инфекции, также следует предложить сделать прививку. *Эта вакцина не требует ежегодной ревакцинации.

Обоснование:

Имеются данные о том, что вакцинация пожилых людей в СДУ может обеспечить определенную защиту от гриппоподобных заболеваний, пневмонии, госпитализации и смерти ([Приложение С1](#)). Однако действенность прививок в целом невелика, ее доказательства низкого качества и основаны на наблюдательных исследованиях. В большинстве стран рекомендуется прививать эту группу населения из-за высокого риска осложнений гриппа. С учетом имеющейся доказательной базы, разумно продолжать такую профилактическую практику, так как лечить осложненный грипп гораздо труднее, а риск смерти при нем выше.

Работники здравоохранения обычно считаются приоритетной группой по вакцинации. Они могут заразиться гриппом в общественных местах либо на рабочем месте и, как было доказано, передать инфекцию другим сотрудникам и своим пациентам, которые сами находятся в группе риска осложнений. В сезон гриппа болеют многие медицинские работники, и некоторые из них, несмотря на симптомы, продолжают работать, что повышает риск передачи инфекции тем, кто находится на их попечении. Доказательства низкого качества свидетельствуют о том, что вакцинация медицинских работников оказывает слабый защитный эффект против ГПЗ и смерти от всех причин у пациентов СДУ, находящихся на их попечении ([Приложение С2](#)). Низкий охват вакцинацией медработников затрудняет оценку ее истинного воздействия; для повышения охвата и дальнейшей оценки этого вмешательства, а также пополнения существующей доказательной базы следует проанализировать и попытаться устранить причины отказа от вакцинации.

По данным РКИ и наблюдательных исследований, вакцинация против пневмококковой инфекции обеспечивает защиту от инвазивного пневмококкового заболевания у здоровых взрослых ([Приложение С3](#)), хотя из данных РКИ неясно, помогает ли вакцинация лицам с хроническими заболеваниями. По данным из наблюдательных исследований, возможен взаимодополняющий эффект от вакцин против гриппа и пневмококковой инфекции в отношении снижения риска осложнений гриппа.

Эпиднадзор

- Все сотрудники должны быть осведомлены о ранних признаках и симптомах гриппоподобных заболеваний и проявлять бдительность в отношении ситуаций, когда несколько пациентов заболевают одновременно или за короткое время.
- Эпиднадзор за гриппом следует вести в течение всего года, особенно в период с октября до конца мая (сезон гриппа в северном полушарии).
- Руководство должно быть осведомлено о ситуации с заболеваемостью гриппом в местном сообществе.
- Для распознавания потенциальных вспышек гриппа нужно сформулировать определения и разработать процедуры уведомления, в том числе вышестоящих руководителей, учитывая тот факт, что приходящие медицинские работники (например, врачи общей практики) могут оказывать помощь только одному пациенту и, следовательно, могут пропустить общие признаки заболевания у нескольких пациентов. Поэтому врачи общей практики должны как можно скорее уведомить старшего сотрудника в том случае, если у их подопечного гриппоподобное заболевание или другие симптомы гриппа.
- Эпиднадзор за кластерами случаев тяжелого заболевания помогает выявить высокопатогенных возбудителей респираторных инфекций, таких как вирусы птичьего или пандемического гриппа, либо БВРС-Ков.

Обоснование:

Вспышки гриппа могут возникать в СДУ в любое время года, не только в сезон гриппа, и все сотрудники должны знать об этом, чтобы быстро принять меры по борьбе с инфекцией. Часто первыми признаками приближающегося сезона гриппа в широком сообществе являются вспышки заболевания в полужакрытых учреждениях.

Раннее распознавание возможной вспышки

Определение случая гриппоподобного заболевания

Сезонный грипп характеризуется внезапным началом лихорадки, кашля, головной боли, боли в мышцах и суставах, тяжелого недомогания, боли в горле и насморка. Полезным дополнением может быть экспресс-тестирование по месту оказания помощи (МОП), но **из-за низкой чувствительности отрицательный результат теста МОП не исключает гриппа**. Для подтверждения клинического или подозреваемого диагноза гриппа и подтверждения любого проведенного теста МОП необходима лабораторная диагностика. Точное определение гриппоподобного заболевания в разных странах может варьировать, но ВОЗ дает следующее определение случая ГПЗ для глобального эпиднадзора: острая респираторная инфекция с повышением температуры тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ по результатам измерений и кашлем давностью не более 10 дней (3). В определение тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ) помимо этих проявлений входит госпитализация (3). Определение ГПЗ в ЕС следующее: внезапное развитие симптомов и наличие хотя бы одного из четырех системных симптомов (повышение температуры или лихорадочное состояние, недомогание, головная боль, миалгия) и хотя бы одного из трех респираторных симптомов (кашель, боль в горле, одышка) (4). **Нужно учитывать, что у пожилых людей заболевание может протекать нетипично, без повышения температуры тела. Грипп может начаться с внезапного необъяснимого ухудшения физического или психического состояния или обострения основного заболевания без какой-либо другой известной причины. Если в этих группах населения использовать определения ВОЗ для случаев эпиднадзора за ГПЗ и ТОРИ, то можно пропустить некоторые случаи, особенно в отсутствие лихорадки. Следует рекомендовать сотрудникам проводить диагностические исследования при подозрении на грипп независимо от определения случая, с тем чтобы выявить заболевание на ранних сроках и предотвратить распространение инфекции.**

Один случай может указывать на другие случаи у контактировавших лиц (пациентов и персонала); их следует активно выявлять с помощью мониторинга температуры и анализа симптомов.

Определение вспышки

Пороговый уровень для принятия мер по контролю вспышки:

Появление в течение 48 часов двух и более эпидемиологически связанных случаев ГПЗ, вероятного или возможного гриппа, либо лабораторно подтвержденного гриппа

или

Появление в течение 72 часов трех и более эпидемиологически связанных случаев ГПЗ, вероятного или возможного гриппа, либо лабораторно подтвержденного гриппа.

Возможные случаи: удовлетворяющие определенным клиническим критериям.

Вероятные случаи: удовлетворяющие клиническим критериям и имеющие эпидемиологическую связь с подтвержденным случаем.

Подтвержденные случаи: удовлетворяющие клиническим критериям, имеющие эпидемиологическую связь и подтверждение.

Уведомление о подозреваемой вспышке

- Персонал учреждения должен быть осведомлен о своей цепочке восходящего оповещения, с помощью которой информация о возможных случаях доводится до сведения старших сотрудников с целью принятия соответствующих мер.
- Если возможная вспышка гриппа заподозрена на основании вышеуказанных определений случаев, следует немедленно проинформировать посещающую учреждение медицинскую бригаду/врача общей практики с целью дополнительной оценки и диагностики.
- Врач общей практики, оказывающий медицинские услуги учреждению, должен затем уведомить дежурного специалиста по общественному здравоохранению и получить дополнительную консультацию по обследованию и ведению пациентов.

Органы общественного здравоохранения

- Местным органам общественного здравоохранения следует обеспечить принятие соответствующих мер для привлечения внимания СДУ и ВОП к важности раннего уведомления местного органа общественного здравоохранения о подозреваемых вспышках.
- Для облегчения отчетности и забора образцов должны быть приняты соответствующие меры с учетом местных условий.

- Местные органы общественного здравоохранения должны поддерживать связь с местными микробиологическими/вирусологическими лабораториями для согласования действий по забору диагностических образцов у заболевших пациентов в кратчайшие сроки.
- Должны быть составлены протоколы исследований, согласованные с местным микробиологом/вирусологом, включая транспортировку образцов в региональные или национальные лаборатории, если это необходимо.

Тестирование на грипп

- Руководство СДУ должно быть осведомлено о существующей местной практике забора образцов из дыхательных путей для вирусологического исследования и знать ответственного за забор образцов (возможны региональные особенности).
- Забор образцов для тестирования на грипп выполняют в соответствии с рекомендациями местного органа здравоохранения. На основании рекомендаций местных органов здравоохранения образцы следует тестировать и на другие патогенные вирусы, вызывающие острые респираторные заболевания.
- У пациентов с симптомами заболевания образцы из дыхательных путей (мазки из носа, горла или носоглотки) следует брать как можно раньше (желательно в течение 48 часов с момента появления симптомов), начиная с тех, у кого симптомы появились позже всего. Количество пациентов, у которых будут брать мазки, зависит от потребностей учреждения.
- Для лабораторного подтверждения вспышки предпочтителен метод ОТ-ПЦР, в том числе типирование/субтипирование. Экспресс-тесты МОП ("по месту оказания помощи") не столь чувствительны, но могут быть полезны во время вспышки, например для быстрого выявления инфекции гриппа, когда более чувствительные и специфичные лабораторные исследования недоступны или запаздывают. Однако следует иметь в виду, что при интерпретации отрицательных результатов тестирования у отдельных пациентов во время вспышки работники здравоохранения должны использовать клиническую оценку.
- При необычных случаях и кластерах заболеваний могут потребоваться дополнительные тесты с культивированием вирусов.

- Если вирус гриппа не обнаружен, следует при необходимости выполнить тесты на другие патогенные вирусы, вызывающие острые респираторные заболевания.

Мероприятия при вспышке

Первоначальные действия

- Как можно быстрее начать реализацию общих мер по борьбе со вспышкой до получения вирусологического подтверждения. Следует заметить, что отрицательный результат теста по месту оказания помощи не исключает гриппа, поскольку этот тест недостаточно чувствителен и должен быть подтвержден в лаборатории. См. план борьбы со вспышкой в [Приложении А8](#).
 - Постоянно применять стандартные меры предосторожности в отношении ВСЕХ пациентов во ВСЕХ учреждениях здравоохранения.
 - При первом обследовании пациента с подозрением на ГПЗ применять стандартные меры предосторожности и меры против передачи инфекции капельным путем. Корректировать изоляционные меры предосторожности в соответствии с конкретным диагнозом, когда он станет известен.
 - Применять стандартные меры предосторожности, а также меры против передачи инфекции контактным и капельным путем при первоначальном обследовании педиатрического пациента с подозрением на ОРВИ в пиковый сезон определенных вирусов (например, крупы и парагриппа, острого бронхолита и респираторно-синцитиального вируса). Корректировать изоляционные меры предосторожности в соответствии с конкретным диагнозом.
 - Оценить риск на предмет дополнительных защитных мер; например, при оказании помощи пациентам, зараженным некоторыми конкретными возбудителями. Если у пациента есть признаки новой ОРВИ с эпидемическим или пандемическим потенциалом, и путь передачи инфекции не установлен, добавить к стандартным мерам предосторожности меры против передачи инфекции контактным и воздушным путем, а также защиту для глаз. Рассмотреть возможность распределения пациентов по группам – то есть размещать пациентов, инфицированных или колонизированных одними и теми

же лабораторно подтвержденными патогенами, в одном предназначенном для этого отделении, зоне или палате (с одним и тем же или разным обслуживающим персоналом) – для снижения передачи возбудителей ОРВИ медицинским работникам и другим пациентам.

- Если лабораторное подтверждение не получено, применять специальные меры, то есть размещать пациентов с одним и тем же подозреваемым диагнозом (схожей эпидемиологической и клинической информацией) в одном предназначенном для этого отделении, зоне или палате (с одним и тем же или разным обслуживающим персоналом) – для снижения передачи возбудителей ОРВИ медицинским работникам и другим пациентам.
- Не использовать одно и то же оборудование для разных пациентов. Если это неизбежно, следить за тем, чтобы оборудование многократного использования надлежащим образом дезинфицировали после каждого пациента.
- Настаивать на использовании пациентами с ОРВИ медицинских масок при транспортировке или оказании помощи вне изолированного помещения или зоны. Если медицинских масок нет, или пациент их не переносит, можно уменьшить распространение респираторных выделений, прикрывая рот и нос салфеткой или согнутым локтем при кашле или чихании с последующим мытьем рук. Более подробную информацию о респираторной гигиене см. в [Приложении А](#).
- Руководитель СДУ должен ежедневно составлять список заболевших пациентов и сотрудников и передавать его в местный орган здравоохранения.
- Осуществлять активный ежедневный эпиднадзор с ежедневным измерением температуры у всех пациентов и персонала и оценивать возможные симптомы с целью выявления новых случаев заболевания.
- Сотрудникам и пациентам, не привитым от сезонного гриппа до начала вспышки, следует как можно раньше после выявления вспышки предложить вакцинацию при отсутствии противопоказаний. Однако в данном контексте вакцинация **не относится к мерам борьбы с инфекцией и не заменяет мер контроля, поскольку для развития серопротекции требуется приблизительно 14 дней.**

- Рассмотреть возможность постконтактной противовирусной профилактики у лиц с состояниями высокого риска.

Органы общественного здравоохранения

Местные органы общественного здравоохранения должны иметь план по борьбе с локальной вспышкой.

После уведомления о подозреваемой вспышке в СДУ нужно оценить риски для подтверждения ее масштаба и тяжести с учетом следующих факторов:

- количество заболевших пациентов и их общее количество
- количество заболевших сотрудников и их общее количество
- посетители и родственники со схожим заболеванием
- план СДУ
- уже принятые меры по контролю инфекции
- результаты тестирования взятых клинических образцов (и мазков на другие патогены)
- данные об иммунном статусе пациентов и персонала
- противовирусные препараты, которые начали применять для лечения и химиопрофилактики
- сведения о вирусах гриппа, циркулирующих в настоящее время в сообществе

Затем следует принять решение о том, нужно ли созвать Группу по борьбе со вспышкой (ГБВ).

Если будет принято решение не созывать ГБВ, местное управление здравоохранения продолжит оказывать консультативную помощь и поддержку СДУ в дальнейшей борьбе со вспышкой, включая рекомендации по ограничению передачи инфекции, вакцинации и противовирусному лечению и профилактике.

Группа по борьбе со вспышкой

Членство в ГБВ будет зависеть от наличия опыта и преобладающей национальной и местной практики/положений при участии следующих лиц:

- Специалист по общественному здравоохранению
- Представитель СДУ по медицинской части
- Представитель руководства СДУ

- Медицинская сестра из СДУ
- Консультант микробиолог/вирусолог
- *Представитель лаборатории общественного здравоохранения/представитель национальной вирусной референс-лаборатории*
- Медицинская сестра, отвечающая за инфекционный контроль
- Врач по гигиене труда
- Фармацевт
- Ответственный за организационную поддержку
- Специалист по внешним связям/ответственный за связь с прессой

ГБВ поможет координировать активное выявление и тестирование случаев, подготовить сообщения для персонала, пациентов и членов их семей, согласовать меры по борьбе с инфекцией (в том числе противовирусное лечение и профилактику), пересмотреть планы кадрового обеспечения в случае чрезвычайных ситуаций, предоставлять обновленную информацию руководителю органа общественного здравоохранения, если это необходимо, а также подготовить пресс-релиз в случае необходимости.

Руководящие принципы профилактики и контроля инфекции

Принципы ПКИ в борьбе со вспышками гриппа в СДУ:

- ранее и быстрое выявление заболевших;
- применение обычных мер ПКИ (стандартных мер предосторожности) в отношении всех пациентов;
- применение дополнительных мер предосторожности в отношении некоторых пациентов (например, на основании предварительного диагноза);
- создание инфраструктуры ПКИ в учреждении здравоохранения с целью обеспечения мер ПКИ.

Стратегии ПКИ в учреждениях здравоохранения обычно основаны на раннем выявлении и контроле источника инфекции, административном контроле, контроле за окружающей средой и оборудованием, а также использовании средств индивидуальной защиты (СИЗ).

Подробная информация о мерах профилактики и борьбы с инфекциями представлена в руководстве ВОЗ 'Infection prevention and control of epidemic- and pandemic-prone acute respiratory infections in health care' ("Профилактика инфекций и борьба с острыми респираторными инфекциями, способными вызывать эпидемии и пандемии, при оказании медико-санитарной помощи")

(http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112656/1/9789241507134_eng.pdf?ua=1).

Дополнительную информацию по ПКИ в учреждениях здравоохранения и СДУ также предоставляют Центры по контролю и предупреждению заболеваний (CDC) и Американское общество эпидемиологии здравоохранения (5-7). Принципы, применимые в условиях СДУ, перечислены здесь.

Стандартные меры предосторожности

Стандартные меры предосторожности представляют собой основной набор мер предосторожности или обычных мер, которые следует соблюдать всем сотрудникам применительно ко всем пациентам в любое время, особенно во время вспышки. Ключевыми компонентами стандартных мер предосторожности ПКИ являются гигиена рук, использование СИЗ, респираторная гигиена, контроль окружающей среды (уборка и дезинфекция), обращение с отходами, упаковка и транспортировка оборудования для ухода за больными, белье и стирка, а также обращение с отходами из изолированных зон и предотвращение травм иглой или острыми предметами.

Меры по предотвращению передачи инфекции

Предотвратить передачу инфекции позволяет комплекс мероприятий по профилактике инфекций и борьбе с ними. Эти мероприятия следует выполнять, когда у пациентов выявлена или заподозрена инфекция, для предотвращения контактной, капельной и воздушной ее передачи. Их применяют по мере необходимости в дополнение к стандартным мерам предосторожности.

Меры по предотвращению контактной передачи инфекции

Меры предосторожности в отношении контактной передачи применяются для предотвращения передачи болезнетворных микроорганизмов от пациента или окружающей его среды незараженному организму, главным образом через загрязненные руки на слизистую оболочку конъюнктивы или носа. Ключевыми элементами контактных мер

предосторожности являются СИЗ, контроль окружающей среды, а также размещение и транспортировка пациентов.

Меры по предотвращению капельной передачи инфекции

Меры предосторожности в отношении капельной передачи инфекции призваны предотвратить передачу болезнетворных микроорганизмов через близкий контакт дыхательных путей или слизистых оболочек с выделениями из дыхательных путей и должны применяться на практике в дополнение к стандартным мерам предосторожности. В их число входит размещение пациентов, использование медицинской маски при работе в пределах 1-2 метров от пациента и применение медицинских масок пациентами при транспортировке. Эти меры предосторожности подробно описаны ниже.

Меры по предотвращению воздушной передачи инфекции

Меры предосторожности в отношении воздушной передачи инфекции обеспечивают защиту от передачи возбудителей в каплеобразных ядрах, которые сохраняют патогенность в аэрозоле. Использование СИЗ (в том числе применение противоаэрозольных респираторов персоналом, осуществляющим уход или контактирующим с пациентами, которым требуется уход за эндотрахеальными трубками и другие сложные манипуляции на дыхательных путях), размещение пациентов и ограничение их перемещения в пределах учреждения или, при необходимости, перемещении пациентов в медицинских масках, – все эти меры следует использовать в дополнение к стандартным мерам предосторожности.

Размещение заболевших пациентов

- За пациентами с симптомами заболевания следует ухаживать в их собственных палатах, предпочтительно одноместных, до полного выздоровления.
- Следить за тем, чтобы пациенты оставались в своих палатах за закрытой дверью (некоторым пациентам может потребоваться оценка безопасности/самочувствия). На двери помещений для изоляции или группового размещения пациентов поместить соответствующий знак.
- Принимать пищу пациенты должны в своих комнатах, чтобы не контактировать с другими пациентами в местах общего пользования.

- Если изолировать пациентов не представляется возможным, отделить пациентов с симптомами заболевания от здоровых, а затем распределить в отдельные группы пациентов с подозреваемым и подтвержденным гриппом.
- Распределение персонала – назначить определенных сотрудников (предпочтительно вакцинированных) для работы только с заболевшими пациентами и в контаминированных зонах ИЛИ для работы только с бессимптомными пациентами и в незараженных зонах. До окончания вспышки не смешивать сотрудников, ухаживающих за больными и здоровыми пациентами или работающих в разных зонах.

Обоснование:

Физическое разделение или помещение пациентов с гриппом в одно и то же отделение или зону, а также сведение к минимуму перемещений персонала между зараженными и незараженными зонами уменьшает передачу вируса другим пациентам и сотрудникам и облегчает применение мер ПКИ. Медицинские работники и другие сотрудники могут заразиться от пациентов и передать инфекцию другим сотрудникам и незараженным пациентам, которые находятся на их попечении. Таким образом, назначение вакцинированных сотрудников для ухода за инфицированными пациентами может снизить риск передачи инфекции от медицинских работников восприимчивым неинфицированным пациентам.

Респираторная гигиена и этикет

- Чтобы воспрепятствовать распространению выделений из дыхательных путей, пациенты и персонал при кашле или чихании должны прикрывать нос и рот салфеткой, маской или согнутым локтем, после чего мыть руки.
- Руководство должно поощрять практику респираторного этикета у персонала, пациентов и посетителей и обеспечить наличие соответствующих средств для мытья рук и дезинфицирующих средств для рук при отсутствии раковин.
- Следует предусмотреть надлежащие запасы салфеток, закрывающихся емкостей для мокроты и бесконтактных контейнеров для загрязненных салфеток.
- Если пациентов с симптомами заболевания нужно переместить за пределы их комнаты или зоны, следует рассмотреть возможность использования ими медицинских масок, при отсутствии непереносимости.

Обоснование:

Респираторная гигиена ориентирована на источник инфекции с целью ограничить распространение выделений из дыхательных путей и предотвратить попадание респираторных патогенов в окружающую среду. По немногочисленным экспериментальным данным, прикрыв рот и нос салфеткой или медицинской маской при кашле и чихании, нельзя полностью задержать респираторные капли, но можно уменьшить их рассеивание, поэтому такая мера предпочтительнее беспрепятственного кашля и чихания (8, 9). Гигиена рук уменьшает распространение респираторных вирусов, таким образом за счет респираторной гигиены можно ограничить контактную передачу вируса с рук, загрязненных выделениями из дыхательных путей.

Гигиена рук

Ухаживая за пациентами, медицинские работники должны помнить следующие пять важнейших моментов, когда нужно соблюдать гигиену рук:

- 1) до прикосновения к пациенту
- 2) до выполнения любой чистой/асептической процедуры
- 3) после процедуры или ситуации с возможным контактом с биологическими жидкостями
- 4) после прикосновения к пациенту
- 5) после контакта с объектами внешней среды рядом с пациентом

Ношение перчаток не избавляет от необходимости немедленно очистить руки после их снятия. Сотрудники, которые не обязательно имеют прямой контакт с пациентами, должны также соблюдать гигиену рук при необходимости, например после уборки в общественных местах и во время приготовления пищи.

- Если руки заметно загрязнены или на поврежденную кожу могли попасть биологические жидкости, тщательно вымойте руки с водой и жидким мылом и хорошо высушите одноразовым полотенцем.
- Если руки на вид чистые, можно использовать спиртосодержащее средство для обработки рук.

Обоснование:

Гигиена рук является ключевой стандартной мерой предосторожности. Она проста и, как было показано, действенна для профилактики инфекции и борьбы с ее распространением в медицинских учреждениях. Если медицинские работники не следят должным образом за чистотой рук при контактах с разными пациентами или уходе за больными, возможен перенос микроорганизмов и перекрестное заражение. Имеются убедительные свидетельства того, что частое мытье рук с добавлением антисептиков или без них действительно уменьшает передачу респираторных вирусов, хотя эти данные не относятся конкретно к вирусу гриппа или условиям СДУ (10) ([Приложение С5](#)). В отношении лабораторно подтвержденного гриппа доказано, что гигиена рук в сочетании с использованием медицинских масок позволяет предотвратить инфекцию, хотя гигиена рук сама по себе не дает значительного снижения заболеваемости гриппом (11) ([Приложение С4](#)). Недостаточная эффективность гигиены рук как самостоятельной меры предосторожности частично объясняется нечетким соблюдением рекомендованных процедур. Для предотвращения передачи гриппа важно сочетать надлежащую гигиену рук с мерами защиты от других способов передачи гриппа.

Спиртосодержащие средства для гигиены рук, рекомендуемые ВОЗ для рук без видимых загрязнений, облегчают гигиену рук, экономичны и безопасны, учитывая широкий спектр их микробицидного действия. Они, как правило, приемлемы, хорошо переносятся и могут использоваться в условиях недостатка ресурсов (полная информация о рекомендациях по гигиене рук содержится в "Руководстве ВОЗ по гигиене рук в здравоохранении", которое доступно по адресу: <http://www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/ru/>). Поскольку спиртосодержащие средства для рук не обладают моющими свойствами, они не заменяют тщательного мытья рук водой с мылом при заметном загрязнении.

Использование средств индивидуальной защиты

Выбор соответствующих СИЗ будет определяться оценкой риска, сопряженного с предстоящей процедурой, и ожидаемой опасности контакта с инфицированным материалом. По возможности следует использовать одноразовые СИЗ, а предметы многоразового использования, например хлопчатобумажные халаты, следует дезинфицировать после каждого использования.

СИЗ следует надевать при входе в комнату больного пациента или в зону, где осуществляется уход за отдельной группой пациентов, и затем снять и утилизировать непосредственно перед

выходом из комнаты или зоны. После снятия СИЗ нужно обязательно выполнять гигиену рук, поскольку вирусы могут попасть на руки во время снятия СИЗ.

Персонал должен быть обучен правильному использованию СИЗ и эффективной гигиене рук.

Перчатки

- Перчатки следует надевать, если ожидается контакт с кровью, биологическими жидкостями, слизистыми оболочками или поврежденной кожей.
- Осторожно снимите перчатки после использования, прежде чем касаться незагрязненных поверхностей и предметов, а также до оказания помощи другому пациенту.
- Ношение одноразовых перчаток не заменяет гигиену рук, которую следует всегда выполнять сразу же после снятия перчаток.

Халаты и фартуки

- Халат следует надевать, если ожидается контакт с брызгами крови, биологическими жидкостями, выделениями и экскрементами.
- На водонепроницаемый халат нужно надевать одноразовый пластиковый фартук, если ожидается контакт с брызгами потенциально инфекционного материала.
- Загрязненный халат и фартук следует как можно скорее снять и поместить в бак для отходов или грязного белья.
- Если пациенты распределены по группам, один и тот же халат можно использовать при уходе за несколькими пациентами в одной группе, при условии отсутствия прямого контакта с пациентом.
- Выполните гигиеническую обработку рук после снятия халата и фартука.

Защита лица

- Медицинские маски должны плотно прилегать к лицу и при загрязнении или увлажнении подлежат немедленной замене.
- Средства для защиты глаз (очки или щитки) следует надевать для защиты конъюнктивы и слизистой оболочки при оказании помощи в близком контакте с пациентом, имеющим респираторные симптомы, такие как кашель или чихание. Чтобы избежать риска перекрестного заражения, средства для защиты глаз многократного

использования следует мыть и дезинфицировать после каждого применения в соответствии с инструкцией производителя.

- НЕ следует использовать матерчатые или марлевые маски, так как их свойство удерживать влагу связано с плохой фильтрацией, и повторное использование может увеличить риск заражения.
- Если инфицированного пациента необходимо переместить из его комнаты, на него следует надеть маску.

Обоснование:

Имеются слабые доказательства того, что СИЗ оказывают устойчивый, хотя и незначительный защитный эффект в отношении снижения скорости распространения гриппоподобных заболеваний в СДУ (12). Доказательства низкого качества из небольшого числа наблюдательных исследований говорят об эффективности индивидуальных защитных мер в отношении снижения распространения гриппа (10)([Приложение С5](#)). По немногочисленным данным, использование масок или респираторов предотвращает заражения пользователя. Однако есть и доказательства того, что маска может снижать инфекционность, если ее надевает зараженный человек, что оправдывает использование масок при необходимости переместить инфицированных пациентов за пределы их комнат (13, 14)([Приложение С4](#)). Несмотря на некоторые фактические данные о том, что хорошо подогнанные респираторы лучше медицинских масок в лабораторных условиях, этих данных недостаточно для того, чтобы судить о превосходстве респираторов над масками в клинической практике.

Ввиду сохраняющейся неопределенности в отношении вклада различных способов передачи гриппа (контактного, капельного и аэрозольного), целесообразно сочетать нефармакологические вмешательства для надлежащей борьбы с инфекцией в клинических условиях.

СИЗ предназначены для дополнительной защиты пользователя, но при неправильном применении могут увеличить риск передачи патогенов другим пользователям или в окружающую среду. Особую осторожность следует проявлять при снятии СИЗ с обязательной последующей гигиеной рук (15). Эффективность СИЗ возрастает при правильном их использовании и соблюдении гигиены рук.

Процедуры с образованием аэрозолей

При процедурах с образованием аэрозоля (ПОА), сопряженных с повышенным риском распространения воздушных патогенов (интубация трахеи, неинвазивная вентиляция легких, трахеостомия, ручная вентиляция перед интубацией), выбирают самый высокий уровень защиты органов дыхания, лучше всего противоаэрозольный респиратор (FFP2 или FFP3/N95 или N99). Сотрудникам, использующим противоаэрозольные респираторы, согласно инструкциям нужно надлежащим образом исследовать плотность прилегания респиратора до первого использования и проверять плотность прилегания впоследствии.

- Проверьте герметичность респиратора, когда его надеваете.
- Меняйте респиратор после каждого использования, при его увлажнении или загрязнении.
- Наденьте перчатки, халат и защиту для глаз.
- Выполняйте процедуру в хорошо проветриваемом помещении.
- Ограничьте количество людей в помещении до абсолютного минимума, необходимого для ухода за пациентом.
- Соблюдайте гигиену рук до и после контакта с пациентом и окружающими его предметами, а также после снятия СИЗ.

Обоснование:

Доказана устойчивая связь между инфекцией ТОРС-Ков и передачей возбудителя от инфицированного пациента персоналу при интубации трахеи (ПОА). В нескольких исследованиях сообщалось о повышенном риске передачи возбудителей от инфицированных пациентов при других ПОА, в частности трахеостомии, неинвазивной вентиляции и ручной вентиляции перед интубацией, однако интерпретация этих результатов затруднена, а доказательства низкого качества (16). Никакие другие процедуры, включая аспирацию, лечение небулайзером, дачу кислорода, непрямой массаж сердца, дефибрилляцию, установку назогастрального зонда или физиотерапию в области грудной клетки, не сопряжены со значительно повышенным риском передачи ОРИ медицинским работникам. Здесь представлена информация о мерах предосторожности при ПОА, поскольку в некоторых СДУ (например, в реабилитационных учреждениях для инвалидов) такие процедуры могут быть частью повседневного ухода, хотя в СДУ при уходе за пожилыми людьми такие процедуры высокого риска почти не применяют.

Меры по контролю состояния окружающей среды

Есть целый ряд химических дезинфицирующих средств, которые следует использовать в соответствии с инструкциями производителя, а также национальными и местными нормами по их применению. Доказано, что обычные, легкодоступные и простые в использовании дезинфицирующие средства, такие как 1%-й отбеливатель, 10%-й уксус, и детергенты, такие как 0,01%-й раствор моющего средства (содержащий ионогенные и неионогенные детергенты), позволяют уничтожить вирус гриппа в зависимости от ситуации и дезинфицируемого материала и могут применяться в условиях ограниченных ресурсов (17); для инактивации вирусов гриппа человека сложных дезинфицирующих средств не требуется. Следует соблюдать инструкции производителя по приготовлению дезинфицирующих средств, использованию, времени контакта и мерам предосторожности при обращении, и надевать соответствующие СИЗ для защиты пользователя.

Обстановка вокруг пациентов

- Поверхности предметов и оборудование, которые находились в прямом контакте с пациентами, следует обрабатывать после каждого использования.
- Необходимо ежедневно выполнять уборку в комнате пациента, уделяя особое внимание горизонтальным поверхностям, местам, к которым часто прикасаются (например, тумбочки, дверные ручки, кнопки вызова), и всему, что находится в непосредственной близости от кровати пациента.
- В местах общего пользования необходимо обрабатывать места, к которым часто прикасаются (например, дверные ручки, поручни), не менее двух раз в день.
- Поверхности и предметы с видимыми загрязнениями следует очищать немедленно.
- Перед дезинфекцией очищать предметы и поверхности, так как органические вещества мешают дезинфекции.
- Избегать сметания пыли и подметания, чтобы свести к минимуму образование аэрозолей.
- Не допускать захламления в комнатах пациентов и избегать накопления оборудования.
- Избегать использования вентиляторов.
- Насадки для швабры многоразового использования следует ежедневно стирать и тщательно высушивать перед повторным использованием.

Оборудование для ухода за пациентами

- Многоразовое оборудование следует мыть, дезинфицировать и стерилизовать (если необходимо) в соответствии с инструкциями производителей и местными нормами.

Белье

- Грязное белье следует помещать в специальные мешки в изолированной комнате или отдельной зоне.
- Стирать белье нужно в соответствии с протоколом учреждения для грязного белья с использованием патентованного моющего средства.

Посуда и столовые приборы

- По возможности многоразовую посуду следует мыть в посудомоечной машине.
- В ином случае тарелки можно мыть вручную горячей водой с детергентом, надев многоразовые резиновые перчатки.

Обоснование:

Сроки жизнеспособности вируса гриппа в окружающей среде варьируют. Заражение может происходить при прямом и косвенном контакте (18, 19). Мытье снижает общее количество микроорганизмов на загрязненных поверхностях, а стандартные дезинфицирующие средства инактивируют их.

Меры по сдерживанию распространения инфекции

Сдерживающие меры призваны ограничить контакт инфицированных или потенциально инфицированных людей с восприимчивыми лицами, сокращая тем самым контактную цепочку передачи инфекции.

Прием новых пациентов в СДУ

- Прекращать прием новых пациентов в СДУ (или части СДУ) следует с учетом целесообразности создания автономных зон для пациентов с симптомами заболевания и выделения персонала для ухода за ними. Это решение следует принимать по рекомендации местного органа здравоохранения или ГБВ, если она была созвана, они же сообщают о продолжительности этой меры.

Перевод в больницу или другое СДУ

- Переводы в другие медицинские учреждения из СДУ со вспышкой гриппа должны осуществляться только по клинической необходимости, когда в СДУ не могут оказать надлежащую помощь.
- Следует заранее предупредить о переводе транспортную компанию и принимающее учреждение, а также отправить им письменное уведомление, чтобы обеспечить меры по инфекционному контролю при транспортировке и приеме пациента.

Выписка пациентов из больницы обратно в СДУ

- До того, как госпитализированные пациенты вернутся в СДУ со вспышкой гриппа, нужно тщательно оценить риски при участии органа здравоохранения или ГБВ.
- Пациенты с диагнозом гриппа могут быть выписаны обратно в СДУ при соблюдении следующих условий:
 - Изоляция продолжается до прекращения симптомов заболевания (или дольше при серьезном заболевании, угнетении иммунитета, после пневмонии, при начале лечения противовирусными препаратами более чем через 48 часов после начала заболевания, при отсутствии противовирусного лечения или сохранении респираторных симптомов более 5 дней).
 - Штамм, вызвавший заболевание, такой же, как в СДУ.
- Возвращение в СДУ тех пациентов, которые были госпитализированы по другим причинам, помимо гриппа, обычно откладывают.

Ограничение коллективных мероприятий

- Внутренняя коллективная деятельность для пациентов должна быть ограничена, а участие во внешних социальных мероприятиях и плановые посещения врачей сокращаются или отменяются.
- По возможности следует принять меры против скопления пациентов, например продлить время приема пищи, сократить число пациентов, одновременно находящихся в одном помещении.
- Социальное дистанцирование и изоляция могут отрицательно сказаться на социально-психологическом статусе пациентов, снижая качество жизни и ухудшая

функционирование. Зная об этом, персонал должен по возможности сводить к минимуму социально-психологический дискомфорт для пациентов.

Меры предосторожности в отношении персонала

- По мере возможности уход за инфицированными и неинфицированными пациентами должны осуществлять разные сотрудники.
- Если это возможно, за инфицированными пациентами должны ухаживать вакцинированные сотрудники.
- Непривитых сотрудников с риском осложнений (например, беременных женщин или лиц с угнетенным иммунитетом) не следует допускать к работе с инфицированными пациентами.
- Сотрудники с лихорадкой или симптомами гриппа должны быть отстранены от работы по крайней мере на 5 дней с момента возникновения симптомов, предпочтительно до полного выздоровления.
- Временные сотрудники и сотрудники агентств могут работать в других медицинских учреждениях, если они вакцинированы и не имеют симптомов заболевания.
- Непривитые сотрудники без симптомов заболевания (включая персонал агентств), которые контактировали с заболевшими пациентами, не должны работать в других учреждениях, где нет вспышки (например, в местной больнице или соседнем СДУ), до тех пор, пока не будет объявлено о завершении вспышки.

Ограничение посещений

- Следует максимально ограничить визиты постоянных посетителей (хотя эту меру необходимо оценить в сравнении с психологической и эмоциональной пользой для пациентов).
- Необходимо исключить посетителей с симптомами гриппа, а также с повышенным риском осложнений, включая маленьких детей и беременных женщин.
- У входа в учреждение следует установить знаки, оповещающие о вспышке инфекции в самом учреждении либо в сообществе (регионе), с перечислением необходимых мер предосторожности и рекомендацией воздержаться от посещения при наличии симптомов заболевания.

- Ограничить визиты к каждому пациенту и попросить посетителей покинуть учреждение сразу после визита.
- Проконсультировать посетителей по вопросам надлежащей гигиены рук, включая мытье рук или использование спиртосодержащих средств для рук при входе и выходе из учреждения.
- Рекомендовать посетителям свести к минимуму прямые контакты с пациентами, соблюдать гигиену рук и кашлевой этикет и использовать СИЗ, в соответствии с ожидаемой степенью контакта и риском воздействия болезнетворных микроорганизмов при посещении инфицированного пациента.

Использование противовирусных препаратов

Противовирусное лечение

- Принимая во внимание высокий риск тяжелых осложнений и летальных исходов в результате вирусной инфекции гриппа у пожилых людей, а также внезапность и пагубные последствия институциональных вспышек, лечение пациентов СДУ с симптомами заболевания следует начинать безотлагательно при наличии противовирусных препаратов. Если таких препаратов нет, следует проводить поддерживающую терапию и тщательно наблюдать за пациентом на предмет признаков вторичной бактериальной инфекции, например бактериальной пневмонии. Бактериальную пневмонию следует своевременно лечить противомикробными препаратами первого ряда, учитывая локальную восприимчивость к распространенным возбудителям внебольничной пневмонии (ВБП).
- Лечение должно быть начато в кратчайшие сроки после появления симптомов, вне зависимости от иммунного статуса и не дожидаясь лабораторного подтверждения. Своевременное лечение ингибиторами нейраминидазы (ИНа), начатое в течение 48 часов после появления симптомов, позволяет снизить смертность при тяжелой форме гриппа, требующей госпитализации.

Обоснование:

В распоряжении медицинских работников мало фактических данных для выбора противовирусного лечения в группах высокого риска, включая пожилых людей и

проживающих в СДУ, поэтому решения должны основываться на клинической оценке и тяжести вспышки (20). В недавнем экспертном заключении ECDC по лечению противовирусными препаратами рекомендовано во время сезонных эпидемий гриппа проводить лечение пациентов в учреждениях длительного ухода на основании оценки рисков, а также сказано, что нехватка фактических данных из клинических исследований не должна препятствовать лечению при наличии клинических показаний (21).

Хотя лечение может сократить время до облегчения симптомов, этот эффект весьма скромный (несколько часов) и, по-видимому, мало выражен у пожилых людей ([Приложение С6](#)). Период времени до облегчения симптомов может быть не столь важен для пациентов СДУ, однако такое лечение позволяет уменьшить число осложнений. Надежных доказательств того, что ИНа снижают риск пневмонии, нет (хотя сравнение результатов исследований затруднено из-за отсутствия стандартного определения пневмонии, к тому же в некоторых исследованиях оценивали пневмонию, о которой сообщили сами пациенты, а не врачи на основании клинических или рентгенологических данных). Исследования по изучению терапии ИНа, как правило, обладали недостаточной мощностью для оценки влияния лечения на развитие осложнений из-за редкости таких явлений у участников (обычно в целом здоровых молодых людей, а не ослабленных пожилых пациентов СДУ). По данным исследования PRIDE (Post-pandemic Review of anti-Influenza Effectiveness), госпитализированные пациенты, получавшие ИНа в течение 48 часов с начала заболевания, умирали реже, что говорит в пользу применения ИНа на ранних стадиях у тех больных, которые нуждаются в госпитализации (22). Мета-анализ трех наблюдательных исследований также выявил снижение смертности, но доказательства были низкого качества и относились только к осельтамивиру, а не к занамивиру. У пациентов, получавших осельтамивир, значительно возрастал риск тошноты и рвоты (индекс потенциального вреда, т.е. количество людей, которым необходимо было бы получить препарат, чтобы у одного человека развился нежелательный эффект, составил 28 и 22 соответственно), при этом лечение занамивиром не сопровождалось увеличением частоты нежелательных явлений. У пожилых людей нежелательные явления могут возникать чаще, однако посвященных этому исследований нет.

Противовирусная профилактика

- Решение о профилактике во время вспышки сезонного гриппа у бессимптомных пациентов СДУ следует принимать индивидуально, на основании клинической оценки, с учетом сопутствующих медицинских состояний и риска контакта с возбудителем.

Например, если полностью прикованный к постели пациент с хронической обструктивной болезнью легких находится в одной комнате с больным ГПЗ, целесообразно назначить этому пациенту противовирусную профилактику (постконтактную профилактику), независимо от статуса вакцинации. Даже когда вакцинные штаммы и циркулирующие штаммы почти совпадают, эффективность вакцины в пожилом возрасте ниже.

- В связи с коротким инкубационным периодом, постконтактную профилактику следует начать как можно раньше и продолжать до 10 дней с момента последнего контакта с подтвержденным случаем.
- Как правило, профилактика у медицинских работников учреждения не рекомендована (независимо от статуса вакцинации), но возможность ее проведения следует рассмотреть при наличии эпидемиологических и/или вирусологических данных о действующих цепях передачи инфекции с участием пациентов и персонала. Следует установить наблюдение за состоянием здоровья медицинских работников и рекомендовать остаться дома и не выходить на работу при наличии соответствующих симптомов.
- Профилактику следует прекратить, если выяснится, что это не грипп, а другое заболевание.
- Рассмотреть вопрос о возможной устойчивости вируса к противовирусным препаратам у пациентов, заболевших после начала профилактики. Тщательно исключить несоблюдение режима лечения. Если через 72 часа и более после начала противовирусной химиопрофилактики появятся новые случаи гриппоподобного заболевания, следует взять мазки из носоглотки, горла или носа у вновь заболевших на предмет возникновения резистентного штамма.
- Согласованные на местном уровне (например, с фармацевтами) мероприятия по предварительному заказу препаратов позволят ускорить доставку и будут способствовать раннему применению противовирусных препаратов.

Обоснование:

В недавних исследованиях не получено доказательной базы для единого подхода к противовирусной профилактике в СДУ, поэтому решения следует принимать на основании клинической оценки и тяжести вспышки, хотя такая информация может появиться позднее

(20). В недавнем экспертном заключении ECDC по использованию противовирусных препаратов для профилактики рекомендовано рассмотреть возможность противовирусной профилактики у пациентов СДУ, в частности непривитых или с ослабленным иммунитетом, без ответа на вакцинацию (21). Это особенно важно в те годы, когда эффективность вакцины будет низкой из-за неудачного подбора вакцинных штаммов, хотя в начале сезона гриппа этой информации может не быть. Также необходимо учитывать относительно низкую эффективность вакцины против гриппа у людей пожилого возраста.

В РКИ было показано, что профилактика с помощью ИНа эффективнее плацебо предотвращает симптомный грипп у отдельных лиц и контактирующих с ними членов семьи (23)([Приложение С7](#)), что подтверждается дополнительными данными из наблюдательных исследований (24). Однако прямых доказательств уменьшения случаев симптоматического гриппа у ослабленных пожилых людей, проживающих в СДУ, мало; в одном исследовании отмечена незначимая тенденция к защитному эффекту постконтактной профилактики зanamивиром, но данные об эффективности постконтактного применения осельтамивира в этой группе отсутствуют (25). Было показано, что применение осельтамивира увеличивает риск головной боли, тошноты и нарушений психики у участников исследования, как правило, здоровых взрослых людей (NNTN 32, 25 и 94 соответственно)(23). Многие пациенты СДУ имеют другие сопутствующие заболевания, что может сказаться на количестве нежелательных побочных эффектов в этой группе. Исследований эффекта профилактики у медицинских работников не проводили, однако большинство медицинских работников – здоровые взрослые люди, поэтому защитное действие может распространяться не только на них лично, но и на всех находящихся на их попечении, с пользой для учреждения, так как сотрудники будут меньше пропускать работу во время вспышки.

Рекомендованные дозы ИНа для лечения и постконтактной профилактики

Осельтамивир

Лечение гриппа

Рекомендуемая доза для подростков (13-17 лет) и взрослых составляет 75 мг внутрь два раза в сутки в течение 5 дней(26, 27). Корректировка дозы у пожилых людей не требуется, за исключением случаев умеренного или тяжелого нарушения функции почек (Таблица 1).

Лечение следует начать как можно раньше, желательно в первые два дня после возникновения симптомов.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы осельтамивира для лечения гриппа при нарушении функции почек

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза осельтамивира для лечения гриппа
> 60 мл/мин	75 мг два раза в сутки
> 30 до 60 мл/мин	30 мг (суспензия или капсулы) два раза в сутки
> 10 до 30 мл/мин	30 мг (суспензия или капсулы) один раз в сутки
≤ 10 мл/мин	Не рекомендовано
Гемодиализ	30 мг после каждого сеанса гемодиализа
Перитонеальный диализ	Однократная доза 30 мг (суспензия или капсулы)

Постконтактная профилактика гриппа

Рекомендуемая доза для подростков (13-17 лет) и взрослых составляет 75 мг внутрь один раз в сутки в течение 10 дней(26, 27). Корректировка дозы у пожилых людей не требуется, за исключением случаев умеренного или тяжелого нарушения функции почек (Таблица 2). Прием осельтамивира следует начать как можно раньше, в течение двух дней после контакта с возбудителем.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы осельтамивира для профилактики гриппа при нарушении функции почек

Клиренс креатинина	Рекомендуемая доза осельтамивира для профилактики гриппа
> 60 мл/мин	75 мг один раз в сутки
> 30 до 60 мл/мин	30 мг (суспензия или капсулы) один раз в сутки
> 10 до 30 мл/мин	30 мг (суспензия или капсулы) через день
≤ 10 мл/мин	Не рекомендовано

Гемодиализ	30 мг после каждого второго сеанса гемодиализа
Перитонеальный диализ	30 мг (суспензия или капсулы) один раз в неделю

Занамивир

Рекомендуемая доза занамивира для лечения гриппа у детей в возрасте ≥ 5 лет и взрослых составляет две ингаляции (2 x 5 мг) два раза в сутки в течение пяти дней (28). У пожилых людей или лиц с нарушением функции почек изменение дозы не требуется.

Завершение вспышки

- Следует получить рекомендации от органа общественного здравоохранения или ГБВ по поводу сроков объявления завершения вспышки, основываясь на текущей оценке риска ситуации (обычно это бывает примерно через восемь дней после появления симптомов у последнего заболевшего пациента, исходя из суммы периода передачи вируса и одного инкубационного периода (29)).
- Представители СДУ должны встретиться с представителями общественного здравоохранения в конкретные сроки после окончания вспышки, чтобы проанализировать борьбу со вспышкой, извлечь уроки и, при необходимости, пересмотреть и модифицировать стратегии снижения рисков.

Сводная таблица

	Область деятельности	Действие	Комментарий
Меры, предшествующие вспышке	Планирование и организация	Письменные инструкции	<p>Политика вакцинации.</p> <p>Стандартные меры предосторожности и меры по предотвращению передачи инфекции.</p> <p>Письменный план борьбы со вспышкой.</p>
		Руководитель СДУ (поименованное лицо)	Надзор за разработкой, реализацией и пересмотром политики и протоколов.
		Подготовка и обучение	<p>Для всех сотрудников.</p> <p>Текущая подготовка.</p> <p>Меры по улучшению комплаентности.</p>
		Пополнение запасов	<p>Средства для гигиены рук, СИЗ, чистящие и дезинфицирующие средства.</p> <p>Взаимодействие с аптекой по вопросам снабжения и своевременной доставки</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			противовирусных препаратов.
Вакцинация пациентов	Вакцинация против гриппа - пациенты	Предложить всем пациентам до начала сезона гриппа. Предложить догоняющую вакцинацию вновь поступившим непривитым пациентам. Зафиксировать в документации.	
	Вакцинация от пневмококковой инфекции	Предложить ранее непривитым пациентам.	
Вакцинация персонала	Вакцинация против гриппа - персонал	Перед сезоном гриппа провести вакцинацию как можно большего числа сотрудников. Сотрудник, ответственный за координацию. Зафиксировать статус вакцинации в документации персонала. Отчетность об охвате вакцинацией.	
Стандартные меры предосторожности	Стандартные процедуры по борьбе с инфекцией	Должны все время применяться всеми сотрудниками.	
Эпиднадзор	Бдительность в отношении признаков и	На протяжении всего года, особенно с октября по май.	

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

		симптомов гриппа	
Раннее распознавание	Определение случая	Определение случая	У пожилых людей заболевание может протекать нехарактерно, без лихорадки.
	Определение вспышки	Пороговый уровень для реализации мер по контролю вспышки	≥ 2 эпидемиологически связанных случаев в течение 48 часов ИЛИ ≥ 3 эпидемиологически связанных случаев в течение 72 часов.
	Оповещение о подозреваемой вспышке	Уведомление старших сотрудников, руководства, медицинского персонала, органов общественного здравоохранения	Персонал должен быть осведомлен о цепочке восходящего оповещения. Связаться с ВОП/медицинской бригадой. Уведомить местный орган общественного здравоохранения.
	Формирование ГБВ	ГБВ может быть созвана после оценки риска	Координация действий с местным органом здравоохранения.
	Тестирование	Взятие мазков на вирусы	Осведомленность о местной практике взятия мазков на вирусы и органах, ответственных за взятие образцов. Координация действий с органом

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			здравоохранения и местной лабораторией.
Во время вспышки	Первоначальные действия	Ежедневный перечень случаев заболевания	Ежедневная передача в орган общественного здравоохранения перечня заболевших пациентов и сотрудников.
		Активный ежедневный эпиднадзор	Ежедневный контроль температуры и симптомов у пациентов и сотрудников с целью выявления новых случаев.
		Вакцинация	Предложить сделать вакцинацию непривитым пациентам и сотрудникам (но не в качестве меры контроля)
	Меры по борьбе с инфекцией	Стандартные меры предосторожности и меры по предотвращению передачи инфекции	Стандартные меры предосторожности должны быть усилены. Меры по предотвращению передачи инфекции (воздушно-капельным и контактным путем) должны применяться по необходимости.
		Размещение пациентов	Изоляция в отдельных комнатах/распределение по группам

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

		Респираторная гигиена	<p>Прикрывать рот и нос во время кашля/чихания.</p> <p>Надлежащие запасы салфеток и контейнеров для отходов.</p> <p>Гигиена рук после респираторной гигиены.</p> <p>Маски для пациентов, которых перемещают за пределы изолированного помещения.</p>
		Гигиена рук	<p>5 важнейших моментов при уходе за пациентами.</p> <p>Гигиена рук после снятия СИЗ.</p>
		Средства индивидуальной защиты	Перчатки, фартуки, халаты, защита для лица.
		Процедуры с образованием аэрозолей	Максимальная защита дыхательных путей (FFP2/3) при выполнении ПОА высокого риска.
		Меры по контролю состояния окружающей среды	<p>Уборка и дезинфекция предметов и обстановки вокруг пациента.</p> <p>Оборудование для ухода за пациентом.</p> <p>Белье для стирки.</p> <p>Посуда и столовые приборы.</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

		Меры по ограничению распространения инфекции	<p>Ограничение приема новых пациентов.</p> <p>Ограничение переводов в другие учреждения.</p> <p>Выписка пациентов из больницы обратно в СДУ в зависимости от наличия или отсутствия диагноза гриппа.</p> <p>Ограничение коллективной деятельности.</p> <p>Меры предосторожности в отношении персонала.</p> <p>Ограничение посещений.</p>
	Использование противовирусных препаратов	Лечение	Рекомендуется на индивидуальной основе, с учетом баланса риска и пользы.
		Профилактика	<p>Решение по применению у пациентов основывается на оценке риска, клинической оценке и тяжести вспышки.</p> <p>Рассмотреть возможность применения у медицинских работников, если они не вакцинированы, и в такие сезоны, когда вакцина не совпадает с циркулирующим штаммом, а также при подтвержденных сложных цепочках</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			передачи инфекции с участием пациентов и персонала.
После завершения вспышки	Объявление о завершении вспышки		По рекомендации органа общественного здравоохранения
	Заключительная оценка	Анализ предпринятых действий по борьбе со вспышкой и полученных уроков.	Координация действий с органом общественного здравоохранения и ГБВ, если она была созвана.

Приложения

Приложение А - Вспомогательные материалы

A1: Методический плакат для использования в СДУ



A2: Контрольный перечень действий в день 0



A3: Контрольный перечень ежедневных действий



A4: Форма построчного перечня для применения во время вспышки - пациенты



A5: Форма построчного перечня для применения во время вспышки - персонал



A6: Форма для предоставления ежедневной оперативной информации



A7: Завершение вспышки - итоговый отчет



A8: Блок-схема по борьбе со вспышкой



A9: Форма перевода пациента в другое учреждение



A10: Информационный листок ВОЗ о гигиене рук



A11: Информационный листок ВОЗ о средствах индивидуальной защиты



A12: Объявление на входной двери



A13: Плакат для посетителей



Приложение В – Обзор литературы

Группы населения, подверженные риску

В Европе большинство стационарных учреждений длительного ухода (СДУ) предназначены для пожилых людей, включая дома-интернаты с медицинским обслуживанием, дома престарелых и смешанные учреждения. Согласно проведенному в 2013 году Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний (ECDC) исследованию моментной распространенности связанных с оказанием медицинской помощью инфекций в СДУ, в государствах-членах ЕС/ЕЭП насчитывалось приблизительно 63 224 СДУ для пожилых людей вместимостью около 3,6 млн коек(30). В Европе численность проживающих в СДУ людей увеличивается. Стационарные учреждения длительного ухода представляют собой разнородную группу организаций для обеспечения ухода за широким кругом лиц. В число пациентов входят как дети, так и пожилые люди, которым может потребоваться и психиатрическая, и медицинская помощь. Пациент может проживать в учреждении на постоянной основе или в течение периода реабилитации с целью последующей выписки на дом или в другое учреждение. Однако большая часть СДУ предоставляет уход пожилым людям, проживающим там на постоянной основе. Среди пациентов СДУ частота инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, сравнима с таковой в учреждениях экстренной медицинской помощи. Из-за возрастных нарушений иммунной системы и физиологических изменений пожилые люди более восприимчивы к инфекциям, в том числе часто возникающим в домах престарелых: инфекциям мочевых путей, пневмонии, инфекциям кожи и мягких тканей и желудочно-кишечным инфекциям, особенно тем, для которых предшествующая антибиотикотерапия является фактором риска, например вызванным *Clostridium difficile*. Вспышки заболеваний нередки, причем самыми частыми и серьезными являются вспышки гриппа А и желудочно-кишечных инфекций.

Таким образом, проживающие в СДУ крайне восприимчивы к инфекционным заболеваниям и их распространению, и для них последствия инфекции могут быть очень серьезными. Наличие множественных сопутствующих заболеваний, ослабленность, старение иммунной системы и дефицит питательных веществ способствуют более тяжелому течению заболевания и повышенному риску смерти, при этом жители дома престарелых подвергаются наибольшему риску из-за скученности проживания, общих помощников, а также возможности возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и распространения

возбудителей болезни в другие учреждения при переводе пациентов и перемещениях персонала и посетителей в учреждение и за его пределы (31, 32).

Большинство нуждающихся в услугах СДУ – пожилые люди. У них же, как известно, повышен риск тяжелого течения гриппа. В систематическом обзоре по изучению групп риска тяжелых осложнений гриппа показано, что при сезонном гриппе у пожилых (> 65 лет) по сравнению с не пожилыми людьми был статистически значимо повышен риск госпитализации (отношение шансов [ОШ] 4,65, 95%-й доверительный интервал [ДИ]: 1,74–12,41) и риск смерти (ОШ 2,95, 95%-й ДИ: 1,53–5,70) (33). Кроме того, «любой фактор риска», главным образом при наличии сопутствующих заболеваний, был значимо связан с повышенным риском пневмонии, госпитализации и смерти, хотя качество и количество доказательств влияния различных факторов риска на развитие осложненных и тяжелых форм гриппа было недостаточным и, как считают авторы, соответствовало «низкому» или «очень низкому» по системе классификации и оценки качества рекомендаций (GRADE).

В странах любого уровня развития доля населения, требующего длительного ухода, резко возрастет в предстоящие десятилетия, учитывая, что в Европе прогнозируется рост населения в возрасте 85 лет и старше с 14 миллионов в настоящее время до 19 миллионов к 2020 году и до 40 миллионов к 2050 году, а также ожидается, что во многих европейских странах к 2050 году более 30% населения будет старше 60 лет (34).

Бремя заболевания

Вспышки гриппа в СДУ, вызванные как вирусами гриппа А, так и вирусами гриппа В, подтверждены документально, но заболеваемость и смертность варьируют от года к году и между различными сообществами и СДУ, поэтому сложно точно оценить фактическое бремя гриппа в этих учреждениях. Анализ 206 зарегистрированных инфекционных вспышек в учреждениях для престарелых в 19 странах за период с 1966 по 2008 год выявил 37 различных патогенов, но наибольшее число вспышек было вызвано вирусами гриппа (23%) (35). Во время 49 вспышек гриппа медиана скорости распространения заболевания среди пациентов составила 33% (в диапазоне от 4% до 94%), а среди сотрудников – 23% (в диапазоне 3–58%). Медиана летальности среди резидентов составила 6,5% (от 0 до 55%), также зарегистрирован один случай смерти сотрудника во время одной из вспышек. В течение трех последовательных 9-летних периодов между 1980 и 2008 годами не наблюдалось снижения ни скорости распространения заболевания, ни летальности. Высокая скорость распространения заболевания среди работников здравоохранения (РЗ) может быть обусловлена более высокой их экспозицией к патогенам, вызывающим вспышки в СДУ, по сравнению с теми, кто работает

в учреждениях неотложной помощи, более тесным физическим контактом между сотрудниками и пациентами, неадекватными программами инфекционного контроля в СДУ, недостаточной подготовкой работников здравоохранения в области мер инфекционного контроля и недостаточным охватом персонала вакцинацией (7). Инфекционное заболевание у РЗ затрагивает не только их самих и их ближайших родственников, но и может воспрепятствовать усилиям по борьбе со вспышкой, если из-за нехватки персонала оставшиеся сотрудники должны ухаживать как за больными, так и за здоровыми резидентами (36).

Кроме того, в дополнение к заболеваемости и смертности, непосредственно связанным с инфекцией гриппа в СДУ, и в контексте существующей угрозы распространения устойчивых к антибиотикам бактерий, более 5% антибиотиков резидентам домов престарелых были назначены по поводу гриппа (37).

Почти четверть вспышек заболеваний в стационарных учреждениях длительного ухода – это вспышки гриппа.

В случае вспышки заболевает в среднем одна треть проживающих там людей.

В среднем 6,5% случаев среди заболевших заканчиваются летальным исходом.

Эпидемиология

В Северном полушарии вспышки гриппа (и заболеваний, вызванных другими респираторными вирусами) в домах престарелых чаще всего происходят в зимний период, но могут возникать в любое время года, в частности в осенние месяцы, прежде чем сезонные кампании вакцинации будут полностью завершены, и весной, когда титры антител у вакцинированных могут снизиться (38, 39).

Поэтому возможность гриппа следует учитывать на протяжении всего года, чтобы облегчить быстрое выявление и оперативное лечение инфекции.

Хотя летние вспышки в Северном полушарии довольно редки, если клиническая картина болезни совместима с гриппом, эту возможность нельзя сбрасывать со счетов из-за «неправильного времени года».

Инкубационный период и серийный интервал

Инкубационный период (период времени между инфицированием и появлением симптомов) гриппа короткий, обычно от 1 до 4 дней, хотя этот диапазон не подтверждается доказательствами высокого качества и основан преимущественно на мнениях экспертов и наблюдательных исследованиях (40). В последующем систематическом обзоре 6

экспериментальных исследований гриппа А (85 наблюдений) и 2 экспериментальных исследований гриппа В (78 наблюдений) была рассчитана медиана инкубационного периода, составившая 1,4 дня (95%-й ДИ 1,3–1,5 дня) и 0,6 дня (95%-й ДИ от 0,5 до 0,6 дня) соответственно, при этом 95% симптомов развились через 2,8 дня (95%-й ДИ от 2,5 до 3,2) и 1,1 дня (95%-й ДИ от 0,9 до 1,3) соответственно, хотя опубликованных данных было недостаточно, и на расчеты могло повлиять разное определение начала появления симптомов, участие в экспериментальных исследованиях здоровых добровольцев, а не лиц с высоким риском, путь передачи инфекции и различные инфицирующие дозы (41).

Недавно был проведен систематический обзор серийных интервалов (период времени между появлением симптомов у вторичного и первичного случаев заболевания) для различных респираторных инфекций (42). Для гриппа А (H3N2) зарегистрированные значения среднего серийного интервала составили от 3,1 до 3,5 дней (4 исследования), однако по еще одному набору данных с датами появления симптомов авторы рассчитали средний серийный интервал, составивший 2,2 дня (95% ДИ: 2,1–2,4 дня), т.е. на один день короче. Зарегистрированный средний серийный интервал для гриппа В составляет от 3,4 до 4,9 дней (2 исследования).

Относительно короткие инкубационный период и серийный интервал между случаями позволяет вирусу быстро распространяться в сообществах. При подозрении на грипп нужно незамедлительно принять меры по недопущению негативных последствий, такие как изоляция, стандартные меры предосторожности и меры по предотвращению передачи инфекции, чтобы свести к минимуму риск контактной передачи.

Вирусовыделение

Вирусовыделение обычно считают характеристикой инфекционности гриппа (43-45). Провокационные исследования с участием в целом здоровых взрослых добровольцев показали быстрое увеличение вирусывыделения в течение первого дня после заражения, с максимумом на 2-й день, при этом средняя продолжительность вирусывыделения составила 4,8 дня (95%-й ДИ: 4,31–5,29), и большинство здоровых добровольцев освобождались от вируса к 6–7-му дню (40). В этих исследованиях вирусывыделение опережало появление клинических признаков заболевания на один день. По данным исследований естественного течения гриппа в домашних хозяйствах, в большей степени применимых к сообществам, вирусывыделение также предшествовало симптомам в одной трети случаев. Индекс клинических симптомов соответствовал динамике вирусывыделения, при этом для сезонного

гриппа А максимальное вирусовыделение наблюдалось через 1–3 дня после появления симптомов (46-49). Разумно предположить, что для сезонного гриппа А параметры клинического заболевания (наличие симптомов) позволяют косвенно судить о клинической инфекционности. Некоторые исследования позволяют предположить, что картина вирусовыделения для гриппа В может быть более изменчивой, с бимодальным пиком и пролонгированным вирусовыделением, длящимся в течение 6–7 дней после появления симптомов (47, 49).

Однако пролонгированное вирусовыделение было отмечено у детей (48, 50, 51), у пациентов, госпитализированных с тяжелой формой гриппа (52), и у пациентов с угнетенным иммунитетом (53), у которых пролонгированное вирусовыделение может длиться неделями или даже месяцами (54, 55). Насколько нам известно, не проводилось никаких специальных исследований динамики распространения гриппа у резидентов домов престарелых, большинство из которых, по всей вероятности, старше 65 лет, и у многих также есть сопутствующие заболевания. В проспективном наблюдательном исследовании с участием 147 госпитализированных пациентов с гриппом было отмечено, что возраст старше 65 лет и наличие существенных сопутствующих заболеваний были значимо связаны с пролонгированным вирусовыделением и более высокой вирусной нагрузкой (52). Несмотря на наличие систематической ошибки в этом исследовании (тяжесть заболевания у этих пациентов и привела к госпитализации), следует учитывать возможность вирусовыделения у пациентов, переболевших гриппом и выписанных из больницы обратно в СДУ, и принять надлежащие меры по контролю инфекции.

Необходимо оценить риски, сопряженные с выписанными из больницы обратно в СДУ перенесшими грипп пациентами, на предмет необходимости дальнейшей изоляции и принятия мер по предотвращению передачи инфекции.

Бессимптомное вирусовыделение

Мало данных об инфекционности людей, выделяющих вирус при бессимптомном или субклиническом течении заболевания. В недавнем систематическом обзоре исследований вспышек инфекции было подсчитано, что общая средняя доля бессимптомного гриппа составляла 16% (95%-й ДИ: 13%–19%), однако исследования сильно различались между собой, в одних использовались вирусологические методы для подтверждения гриппа, тогда как в других применялось серологическое тестирование, а также включались некоторые случаи легкой инфекции (56). Несмотря на то, что в некоторых исследованиях не было зарегистрировано существенной разницы в количествах выделяемого вируса между

пациентами с симптомами заболевания и пациентами без симптомов(46), другие исследования показали, что у бессимптомных пациентов вирусная нагрузка ниже и период вирусывыделения короче, т.е. их значение как переносчиков болезни меньше (40, 48, 57). В систематическом обзоре, посвященном изучению взаимосвязи между вирусывыделением до появления симптомов либо при их отсутствии, такие лица почти или совсем не влияли на передачу инфекции (58).

Способы передачи

Понимание того, как передается грипп, а также знание периода инфекционности у заразившихся людей крайне важны для выбора эффективных мер контроля во время вспышки.

Вирус гриппа реплицируется в эпителии верхних и нижних дыхательных путей, проникая в организм и выходя из него через рот и нос. Инфицированный человек выделяет вирус в окружающую среду во время дыхания, разговора, кашля и чихания, создавая мельчайшие брызги содержащих вирус частиц, которые могут быть разных размеров в диапазоне от 0,01 до 500 мкм (59). Известны три пути передачи:

- Капельный – сравнительно крупные частицы > 10 мкм, которые могут оседать на поверхности слизистых оболочек верхних дыхательных путей, но слишком велики для вдыхания в легкие и быстро оседают на землю или другую поверхность, обычно на расстоянии 1–2 м от источника.
- Аэрозольный (каплеобразные ядра) – мелкие частицы < 5 мкм, которые могут оставаться взвешенными в воздухе намного дольше, чем капли, и при вдохе попасть в нижние дыхательные пути, вызывая более тяжелые заболевания (по данным экспериментальных исследований)(60).
- Контактный – перенос инфекционных частиц на слизистые оболочки при прямом или косвенном контакте путем прикосновения к зараженным объектам (фомитам).

Необходимы дополнительные исследования для более полного выяснения эпидемиологии передачи конкретных ОРВИ от пациентов медицинским работникам и другим пациентам во время оказания медицинской помощи в учреждениях здравоохранения: с применением конкретных мер предосторожности и без них; с применением сортировки пациентов и раннего выявления заболевания в сравнении с ее использованием в сочетании с другими выбранными мерами предосторожности; только пространственное разделение в сравнении с пространственным разделение в сочетании с другими выбранными мерами предосторожности. В отношении пространственного разделения необходимы

высококачественные эпидемиологические исследования для изучения влияния дискретных параметров (например, 1 м, 2 м) пространственного разделения на уменьшение передачи и заражения ОРИ.

Капельная и аэрозольная передача

Относительная значимость каждого из этих путей передачи вируса гриппа неясна, и особенно много споров вызывает роль аэрозольных инфекционных каплеобразных ядер. Капли диаметром > 8 мкм составляют > 99% объема выдыхаемого во время кашля аэрозоля, поэтому относительный объем многочисленных мелких частиц при естественном кашле мал, и большинство вирусных частиц будет содержаться в крупных каплях, которые распространяются недалеко и для передачи инфекции через них нужно находиться близко к источнику инфекции. Хотя многочисленные исследования доказали, что вирусы гриппа могут какое-то время выживать в искусственных воздушных аэрозолях, актуальность таких исследований для естественных путей заражения сомнительна (18). Жизнеспособный вирус гриппа, хотя и в небольших количествах, был обнаружен в образцах воздуха, взятых при выдохе и кашле у естественно зараженных хозяев, что еще раз подтверждает возможность аэрозольной передачи (61-64). Аэрозольный путь передачи заболевания, вероятно, зависит от особенностей организма хозяина, таких как тип и частота респираторной активности, места заражения и вирусной нагрузки, а также от внешних факторов, таких как относительная влажность, испарение и агрегация частиц (59), однако прямых доказательств того, что естественным образом образующиеся аэрозольные частицы способны пережить перенос к восприимчивому хозяину и распространить болезнь, все еще недостаточно (65). В этой области необходимы дальнейшие исследования путей передачи.

Процедура с образованием аэрозолей – это любая медицинская процедура, которая может вызывать образование аэрозолей различных размеров, включая каплеобразные ядра. Существует значительный пробел в научных исследованиях эпидемиологии передачи ОРИ, особенно патогенов, отличных от ТОРС-АКВ, от пациентов медицинским работникам во время процедур, сопровождающихся образованием аэрозолей. Этот пробел усугубляется отсутствием в литературе точного определения процедур, сопровождающихся образованием аэрозолей. Кроме того, не хватает информации о минимальных требованиях к вентиляции для снижения передачи возбудителя во время таких процедур. Доказательные данные о различиях в эффективности противоаэрозольных респираторов и медицинских масок как компонента СИЗ при повседневном уходе отсутствуют; однако необходимы исследования для определения того, существует ли разница между эффективностью противоаэрозольных

респираторов и медицинских масок в контексте процедур с образованием аэрозолей, которые тесно связаны с повышенным риском передачи возбудителя.

Некоторые медицинские вмешательства сопровождаются риском образования аэрозолей, и это следует учитывать в рекомендациях по индивидуальной защите и мерам борьбы с инфекцией. Систематический обзор 10 нерандомизированных исследований риска передачи острых респираторных инфекций медицинским работникам, осуществляющими уход за пациентами во время процедур с образованием аэрозолей (ПОА), по сравнению с медицинскими работниками, не контактирующими с пациентами во время ПОА, обнаружил значимо повышенный риск передачи тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) при эндотрахеальной интубации (8 исследований), неинвазивной вентиляции легких (2 исследования), трахеостомии (1 исследование) и ручной вентиляции перед интубацией (1 исследование)(16). Не было обнаружено значимых различий между группами ни при одной из остальных рассмотренных процедур (аспирация, ручная вентиляция после интубации, бронхоскопия, лечение небулайзером, манипуляции с кислородной маской или маской для двухфазной вентиляции с положительным давлением в дыхательных путях (ДВФ), дефибрилляция, массаж грудной клетки, установка назогастрального зонда, высокочастотная осцилляционная вентиляция легких, сбор мокроты, подача кислорода в высоких концентрациях, эндотрахеальная аспирация, отсасывание биологических жидкостей, дача кислорода, физиотерапия грудной клетки и механическая вентиляция легких). По критериям GRADE все эти исследования были отнесены к исследованиям очень низкого качества, поэтому здесь также имеется пробел в исследованиях относительно риска передачи патогенов и типа процедуры. В условиях СДУ следует учитывать, что некоторым пациентам с нарушенными жизненными функциями могут потребоваться ПОА высокого риска.

Контактная передача

Некоторые распространенные респираторные патогены (например, парагрипп и респираторный синцитиальный вирус) могут передаваться не только капельно, но и контактно, в частности путем контаминации рук и последующего занесения инфекции на слизистую оболочку конъюнктивы или носа. Контактная передача может также играть определенную роль в распространении птичьего гриппа А(Н5N1) и ТОРС. Инфекционные частицы могут либо непосредственно переноситься от инфицированного хозяина на слизистые оболочки восприимчивого человека, без участия загрязненной поверхности (прямая передача), либо опосредованно, через руки или другие части тела и загрязненные неодушевленные поверхности или предметы (косвенная передача). Роль косвенной передачи, в особенности

относительно других путей передачи, является спорной. В нескольких исследованиях (15) было показано наличие вируса гриппа на руках и неодушевленных поверхностях, но результаты касательно позитивности мазка и времени выживания вируса были очень неоднородны, от нескольких часов до нескольких дней. Вероятно, это связано с методологическими различиями между исследованиями, и изменчивостью используемых штаммов, различиями в методах определения, титрах вируса при инокуляции, субстратах поверхности, температуре и относительной влажности. В немногочисленных исследованиях все же выявлен жизнеспособный вирус, способный передавать инфекцию на руки или в ближайшее окружение естественно зараженных людей. Жизнеспособный вирус, если он есть, присутствует в относительно небольшой доле образцов в малых количествах, поэтому инфицирующая доза вряд ли сохраняется в цепи передачи при косвенном контакте, чтобы этот путь стал значимым при гриппе (19, 66, 67). Тем не менее, существует некоторая поддержка концепции «суперраспространителей», у которых более высокие назальные вирусные нагрузки и более высокий индекс симптомов значимо связаны с позитивными мазками с поверхностей; вполне возможно, что такие люди могут играть определенную роль в распространении инфекции посредством косвенного контакта (19).

Относительный вклад различных путей передачи в распространение гриппа окончательно не установлен, но вполне вероятно, что каждый из них может играть определенную роль в зависимости от текущих условий. Следовательно, каждый из трех путей передачи должен быть рассмотрен отдельно в рамках контроля и профилактики инфекции.

Медицинские работники как переносчики инфекции

Передача гриппа от медицинских работников пациентам в больницах, в том числе в гериатрических учреждениях, убедительно доказана с использованием эпидемиологической связи и анализа нуклеотидной последовательности (68-70). В последнее время для обозначения и количественной оценки личных контактов (в пределах от 1 до 1,5 м) между РЗ, их пациентами и другими РЗ, используют новый инструмент – носимые дистанционные датчики – для определения структуры контактов в больницах. С их помощью можно выявить важные аспекты распространения инфекционных заболеваний (71, 72). По-видимому, существуют значительные расхождения как в количестве контактов, так и в продолжительности контактов между отдельными РЗ, однако структура повседневных контактов в период исследования устойчива (72). Более того, 42% всех контактов, включающих по крайней мере одного пациента, приходилось на небольшую долю РЗ, т.е. эти лица могли

быть «суперраспространителями» патогенов в ближайшем окружении пациента. При сопоставлении этих данных по контактам с вирусологическими данными оказалось, что контагиозные врачи и медсестры были вероятными источниками внутрибольничного гриппа для пациентов в гериатрическом отделении, и аналогичным образом контагиозные пациенты были источниками инфекции для РЗ (73).

В систематическом обзоре и мета-анализе 29 исследований (14 рандомизированных контролируемых исследований и 15 проспективных когортных исследований), в которых пытались сравнить заболеваемость гриппом РЗ и других лиц, работающих в не медицинских учреждениях, с учетом статуса вакцинации, была рассчитана частота случаев (ЧС) для всех видов гриппа (симптомных и бессимптомных) у непривитых РЗ, которая составила 18,7/100 населения/сезон (95%-й ДИ: 15,8–22,1), а у привитых РЗ – 6,5/100 населения/сезон (95%-й ДИ: 4,6–9,0), причем оба показателя были выше ЧС у других работников, привитых и непривитых (5,4/100 населения/сезон (95%-й ДИ: 3,0–9,8) и 1,2 (95%-й ДИ: 0,9–1,7) соответственно)(74). Авторы все же не обнаружили статистически значимой разницы в частоте случаев клинически проявляющейся инфекции у РЗ по сравнению с другими работниками, а значит у РЗ течение инфекции может чаще быть бессимптомным или субклиническим, поэтому РЗ могут служить инфекционным пулом для передачи гриппа ослабленным пожилым людям. Основное ограничение обзора состоит в том, что данные были получены из разных групп различных подходящих исследований, поэтому общие значения частоты случаев не могут быть напрямую сопоставимы между группами. Серологическое исследование 518 РЗ в больнице неотложной помощи (средняя длительность пребывания пациентов 18 дней или менее) в сезон эпидемии заболевания с легким течением показало, что у 23% из них были серологические признаки инфекции гриппа, что предполагает потенциальный риск передачи инфекции пациентам, поскольку от 28% до 59% инфицированных работников имели субклиническую форму инфекции и продолжали работать (75). Несмотря на то, роль людей с легкими симптомами или без них в распространении гриппа точно не установлена, вызывает беспокойство тот факт, что медицинские работники часто продолжают работать, несмотря на наличие симптомов, и могут служить источником инфекции для тех, кто находится на их попечении (76, 77). В частности, в одном шведском исследовании было показано, что такая профессиональная группа, как санитары дома престарелых, значимо чаще продолжает работать, хотя по самочувствию и состоянию здоровья следовало бы взять отпуск по болезни (78).

При подозрении на вспышку гриппа следует оценить риски на предмет необходимости мер по предотвращению передачи инфекции.

Лица, осуществляющие уход, не должны выходить на работу при наличии симптомов гриппа, иначе они могут распространить или продлить вспышку.

Оценка доказательств эффективности вмешательств

Вакцинация пожилых людей, проживающих в СДУ

Документ с изложением позиции ВОЗ по вакцинам против гриппа был опубликован в 2012 г., и доступен по ссылке (<http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf>)(79).

Кокрановский систематический обзор, проведенный Jefferson и соавторами в 2009 году, дополняющий предыдущий обзор тех же авторов, был посвящен оценке эффективности вакцины против гриппа в отношении профилактики гриппа, гриппоподобных заболеваний, пневмонии, госпитализации и смертности у людей в возрасте 65 лет и старше. Там же был представлен отдельный анализ проживающих в домах престарелых и сообществах пожилых людей (80). Данные по СДУ были взяты из тридцати когортных исследований. Результаты их мета-анализа обобщены в [Приложении С1](#). Результаты исследования пожилых людей, живущих в закрытых сообществах, показывают, что вакцинация немного или умеренно эффективнее, чем отсутствие вакцинации, позволяет предотвратить гриппоподобные заболевания (24%), пневмонии (47%), госпитализации (49%), общую смертность (60%) и смертность от гриппа или пневмонии (54%), хотя существенной защиты от подтвержденного гриппа обнаружено не было. Однако доказательная база для всех этих результатов очень слабая из-за наблюдательного характера включенных исследований и наличия систематических ошибок. По мнению авторов, доказательства низкого качества не могут служить основанием для рекомендаций по безопасности и эффективности вакцин против гриппа у пожилых людей.

Более поздний систематический обзор, проведенный Chan и соавт. (81), включающий 11 наблюдательных исследований у пожилых людях ≥ 60 лет, проживающих в СДУ, также показал, что вакцинация может иметь небольшой значимый защитный эффект против пневмонии (37%) и смерти от гриппа и пневмонии (34%); также была показана тенденция к защите от гриппоподобных заболеваний (21%), хотя и не достигшая статистической значимости (см. [Приложение С1](#)). Авторы не изучали эффективность вакцинации в отношении смерти от всех причин и из-за недостаточного количества исследований не смогли провести мета-анализ для лабораторно подтвержденного гриппа или госпитализации. Чтобы свести к минимуму

систематическую ошибку из-за ослабленности участников, в этот систематический обзор были включены только те исследования, которые учитывали различия в сопутствующих заболеваниях и/или функциональном статусе между вакцинированной группой и контрольной группой. Несмотря на то, что результаты этих мета-анализов сопоставимы с систематическим обзором Jefferson (80), доказательства также очень низкого качества и не дают окончательного ответа на вопрос об эффективности вакцинации против гриппа у пожилых людей, проживающих в СДУ.

Особой проблемой может быть систематическая ошибка отбора, когда сильно ослабленные или находящиеся при смерти люди не получают вакцину, из-за чего влияние вакцинации на смертность оказывается завышено (эффект здорового реципиента) (82, 83). Наблюдательные исследования по изучению эффективности вакцин являются методологически сложными, однако плацебо-контролируемое рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) соответствующей мощности для устранения неопределенности в этой уязвимой популяции вряд ли будет одобрено по этическим соображениям. Поскольку на основании существующей доказательной базы в настоящее время невозможно сделать окончательные выводы об эффективности сезонной вакцинации пожилых людей в домах престарелых, следует поощрять рекомендованную в большинстве стран ежегодную вакцинацию в данной популяции.

ВОЗ рекомендует ежегодно вакцинировать против гриппа резидентов СДУ до начала сезона гриппа, при отсутствии противопоказаний.

Вакцинация РЗ с целью защиты пациентов

В обновленном Кокрановском систематическом обзоре, проведенном Thomas и соавт. (84), оценивалась эффективность вакцинации РЗ, работающих в учреждениях по уходу за пожилыми людьми, в отношении профилактики гриппа, инфекций нижних дыхательных путей и госпитализации или смерти из-за инфекции нижних дыхательных путей у пожилых людей старше 60 лет, проживающих в СДУ. Были проанализированы данные, полученные в трех кластерных РКИ (5896 участников). Результаты (обобщенные в [Приложении С2](#)) показали отсутствие значимого защитного эффекта вакцинации РЗ в отношении этих исходов у пожилых людей, вне зависимости от статуса вакцинации пожилых пациентов. Однако оценки эффективности были неточными, и все включенные исследования были подвержены высокому риску систематической ошибки, поэтому качество доказательств очень низкое. Два исследования (кластерное РКИ (85) и когортное исследование (86)), входившие в предыдущую версию этого обзора (87), были исключены из последнего обновления, поскольку основными исходами были гриппоподобные заболевания и смертность от всех причин, которые, по

мнению авторов, являлись неспецифическими исходами и не имели отношения к вакцинации. В заключение авторы сделали вывод о том, что доказательные данные в пользу обязательной вакцинации РЗ отсутствуют.

Недавний систематический обзор, проведенный Ahmed и соавт. (88), который включал гриппоподобное заболевание (ГПЗ), госпитализацию по любой причине и смертность от всех причин в качестве исходов у пациентов в медицинских учреждениях, показал значимое снижение смертности от ГПЗ и всех причин, связанное с вакцинацией РЗ (снижение на 42% и 29% соответственно), но без значимого сокращения лабораторно подтвержденных случаев гриппа или госпитализаций по любой причине. Эти результаты были получены в четырех кластерных РКИ, в которых были представлены данные по 116 СДУ. Обобщенные результаты приведены в [Приложении С2](#). Кроме того, в обзор были включены четыре наблюдательных исследования и подвергнуты нарративному анализу, который показал, что вакцинация РЗ была сопряжена с пониженным риском ГПЗ. Качество доказательств (GRADE) авторы сочли низким или очень низким, за исключением показателя смертности в РКИ, качество доказательств для которого было средним; был сделан вывод о том, что вакцинация РЗ против гриппа может повысить безопасность пациентов. Как указывает Michiels, предположение о защитном эффекте вакцинации РЗ в отношении неспецифических исходов может быть признаком неучтенных кластерных систематических ошибок во включенных в этот обзор исследованиях, например различий в мытье рук или других мерах борьбы с инфекцией у лиц, осуществляющих уход в рандомизированных учреждениях (89).

Нарративный анализ данных из РКИ, включенных в более раннюю версию систематического обзора Thomas и соавт. 2010 года (87), в сочетании с данными из дополнительных наблюдательных исследований, свидетельствует о сонаправленном эффекте в нескольких оценочных показателях и том, что вакцинация РЗ может обеспечить определенную защиту уязвимым людям, а значит текущие рекомендации по вакцинации РЗ получают дополнительную поддержку (90). Результаты обобщены в [Приложении С2](#).

Доказательств того, что вакцинация защищает самих РЗ от лабораторно подтвержденного гриппа, немного. Было обнаружено, что инактивированные трехвалентные вакцины оказывают защитное действие в отношении подтвержденного гриппа у здоровых взрослых (общий защитный эффект в сезоны, когда вакцина соответствовала эпидемическим штаммам, и в сезоны, когда не соответствовала, составил 62% (95%-й ДИ: 56%–67%)(91). Тем не менее, систематический обзор, в котором особо рассматривалась эффективность вакцинации РЗ против сезонного гриппа, выявил только 3 РКИ, соответствующих критериям включения, и

только в одном из них(92) сообщалось о серологически подтвержденной инфекции у 359 участников, с оценкой эффективности вакцины 88% (95%-й ДИ: 59–96%, $p = 0,0005$)(93).

Недостаточный охват вакцинацией РЗ документально подтвержден. В Европе охват вакцинацией РЗ (в том числе работающих в СДУ) варьирует в зависимости от страны и в целом намного ниже, чем в других целевых группах, составляя от 9,5% до 75%, при медиане охвата вакцинацией 28,6% (94). Причины отказа от вакцинации включают опасения, что вакцина вызовет грипп, боязнь побочных эффектов, неприязнь к инъекциям, недостаточную информированность о наличии вакцины, забывчивость или нехватку времени и представления о низком риске заражения гриппом (95). Ориентация на эти проблемные области в программах обучения персонала и предоставления информации о вакцинации поможет улучшить охват вакцинацией и более убедительно оценить влияние очень высоких уровней вакцинации сотрудников СДУ против гриппа на исходы у пациентов, находящихся на их попечении.

РЗ подвергаются повышенному риску заражения гриппом на работе с дальнейшей передачей инфекции коллегам и пациентам.

Вакцинация обеспечит защиту самих РЗ и станет барьером против распространения инфекции.

Неинфицированный персонал сможет по-прежнему оказывать помощь во время вспышки.

Ежегодная вакцинация должна быть предложена каждому сотруднику СДУ.

Следует поощрять вакцинацию сотрудников СДУ.

Медицинские работники должны получать свежую информацию о потенциальных преимуществах вакцинации, с особым акцентом на причинах отказа от вакцинации и мифах о вреде вакцинации.

Вакцинация от пневмококковой инфекции

Вторичная бактериальная пневмония (основной возбудитель *Streptococcus pneumoniae*) – известное осложнение гриппа, на которое приходится до 50% смертей от сезонного гриппа в США (96). Вторичная по отношению к гриппу пневмококковая инфекция сопряжена с особенно неблагоприятным исходом у пожилых людей и служит одной из основных причин смерти (96). В тех государствах-членах ЕС, в которых есть рекомендации по вакцинации против пневмококковой инфекции, пожилым людям рекомендуют поливалентные полисахаридные

вакцины (PPV), в частности 23-валентную PPV, вместо капсулярных вакцин. Попытка оценить действенность и эффективность пневмококковых полисахаридных вакцин (PPV) была предпринята в систематическом обзоре и мета-анализе 18 РКИ и 7 наблюдательных исследований (97). Результаты обобщены в [Приложении С3](#). Сильный защитный эффект в отношении инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) был выявлен в мета-анализе РКИ (ОШ 0,26 [95%-й ДИ: 0,14–0,45]; I^2 0%, $p < 0,00001$), а также исследований типа “случай-контроль” и когортных исследований (ОШ 0,48 [95%-й ДИ: 0,37–0,61]; I^2 31%). Также выявлен сильный защитный эффект в отношении клинически и рентгенографически подтвержденной пневмококковой пневмонии (ОШ 26% [95%-й ДИ: 0,15–0,46]; I^2 0%, 10 РКИ, $n = 35\ 483$). Ввиду статистической неоднородности данных из разных исследований (I^2 85%) в целом было неясно, снижает ли вакцинация частоту пневмонии любой этиологии у взрослых с нормальным иммунитетом, а значит общая оценка эффективности не применима ко всем группам населения, риски и восприимчивость к заболеванию в которых разные. Анализ в подгруппах выявил эффективность против пневмонии любой этиологии в странах с низким уровнем дохода (ОШ 0,54 [95%-й ДИ: 0,43–0,67]; I^2 19%), не достигшую статистической значимости в странах с высоким уровнем дохода ни у всего населения в целом (ОШ 0,71 [95%-й ДИ: 0,45–1,12]; I^2 93%), ни у взрослых с хроническими заболеваниями (ОШ 0,93 [95%-й ДИ: 0,73–1,19]; I^2 10%). Вакцинация PPV по сравнению с ее отсутствием не сопровождалась существенным снижением общей смертности (ОШ 0,90 [95%-й ДИ: 0,74–1,09]; I^2 69%). Несмотря на то, что вакцина оказалась менее эффективной у взрослых с хроническим заболеванием, этот факт следует интерпретировать с осторожностью по причине возможной недостаточной мощности анализируемых РКИ из-за включения в исследования малого числа участников с такими заболеваниями. Кроме того, результаты данного систематического обзора не могут быть распространены на людей, проживающих в СДУ, которые часто лишены возможности участия в РКИ, поэтому недостаточно представлены в исследованиях такого дизайна. Примером может служить недавнее исследование CAPITA по оценке эффективности 13-валентной пневмококковой полисахаридной капсулярной конъюгированной вакцины (PCV13) против пневмококковой внебольничной пневмонии у 84 496 взрослых в возрасте 65 лет и старше (98). У пожилых людей вакцина PCV13 эффективно предотвращала ИПИ и пневмококковую пневмонию при совпадении с типом вакцины (эффективность 46% [95%-й ДИ: 22%–62%] и 75% [95%-й ДИ: 41%–76%] соответственно); при этом профилактический эффект в отношении пневмонии любой этиологии был незначимым (5,1% [95%-й ДИ: -5%–14%]). Однако тех, кто находится в стационарных учреждениях длительного ухода, в это исследование специально не включали.

Вместе с тем данные наблюдательных исследований показали, что двойная сезонная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции может иметь дополнительный эффект, с еще большим сокращением случаев госпитализации по поводу пневмонии, а также смертности у пожилых людей, чем каждая из этих вакцин по отдельности. Когортное исследование с участием 1898 пожилых людей с хроническими заболеваниями легких, проживающих в доме престарелых, показало, что одновременная вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции оказалась более эффективной в отношении случаев госпитализации по поводу пневмонии (63%, 95%-й ДИ: 29%–80%) и смерти (81 %, 95%-й ДИ: 68%–88%), по сравнению с отсутствием вакцинации, и более эффективной, чем только одна вакцина (99). Аналогичный дополнительный эффект был обнаружен в исследовании с участием 124 000 человек в возрасте 65 лет и старше в Швеции (100). По отдельности как вакцина против гриппа, так и PPV23 показали незначимое снижение риска госпитализации по поводу гриппа и пневмонии соответственно, но в группе, получившей обе вакцины, риск был значимо ниже, чем у невакцинированных (37%, 95%-й ДИ: 19–50%). Когортное исследование с участием 532 жителей дома престарелых во время пандемии гриппа 2009 года, также показало, что двойная вакцинация значимо снизила смертность от всех причин и смертность от пневмонии (соотношение рисков (СР) 0,54, 95% ДИ: 0,35–0,84) и 0,60, 95%-й ДИ: 0,35–0,99 соответственно), по сравнению с только сезонной вакцинацией, при несоответствии вакцины эпидемическому штамму. Было сделано предположение, что вакцинация против пневмококковой инфекции может быть особенно важна в качестве второй линии для снижения смертности в тех случаях, когда вакцинный штамм гриппа не соответствует эпидемическому или при появлении нового пандемического штамма гриппа (101).

Однократная вакцинация против пневмококковой инфекции в дополнение к ежегодной сезонной вакцинации против гриппа может снизить риск связанных с гриппом осложнений у пожилых людей.

Вмешательства нефармацевтического характера

Эффективность вмешательств нефармацевтического характера (НФВ: гигиены рук, СИЗ и социального дистанцирования) для борьбы со вспышками гриппа в СДУ была изучена менее тщательно, чем эффективность вакцинации и использования противовирусных препаратов.

Нефармацевтические меры борьбы с гриппом в условиях СДУ

Лишь в одном систематическом обзоре изучалась эффективность НФВ в условиях СДУ и конкретно в отношении гриппа. Rainwater-Lovett и соавт. (12)(дата поиска сентябрь 2011 г.) запросили сообщения о вспышках гриппа в СДУ и обнаружили 37 сообщений о 60 вспышках,

соответствующих их критериям включения. Результаты обобщены в [Приложении С4](#). Использование средств индивидуальной защиты (СИЗ) (т.е. применение перчаток и маски, гигиены рук и мер по предотвращению капельной передачи инфекции) во время вспышки гриппа А или В, по-видимому, оказывает защитный эффект, но недостаточно статистически значимый (ОШ 0,63 (95%-й ДИ: 0,33–1,19), по сравнению со скоростью распространения инфекции при вспышках без принятия мер по борьбе с инфекцией; при этом делали поправку на использование противовирусных препаратов. Социальное дистанцирование не имело какого-либо значимого эффекта. В то же время все включенные исследования представляли собой отчеты о вспышках и содержали значительные систематические ошибки в отношении исходов, причем основное внимание уделялось фармацевтическим вмешательствам, по всей вероятности, в ущерб информации о НФВ. Кроме того, определения НФВ, если они использовались, давались в общих чертах и редко описывались подробно, поэтому качество доказательств низкое.

Физические меры

Вопросы эффективности НФВ рассматривались и в других систематических обзорах, хотя они не обязательно ограничивались только передачей инфекции гриппа, либо условиями СДУ. В масштабном Кокрановском систематическом обзоре, проведенном Jefferson и соавт. (2010 г.) (10) и представляющем собой обновление более ранней версии (102), рассматривалась эффективность физических барьеров, включая гигиену рук, СИЗ и социальное дистанцирование (определяемое в обзоре как пространственное разделение инфицированных и неинфицированных по крайней мере на один метр), в отношении уменьшения распространения респираторных вирусов. В этот обзор было включено 67 исследований различного дизайна (РКИ, кластерные РКИ и наблюдательные исследования). Данные кластерных РКИ высокого качества свидетельствуют о том, что мытье рук может препятствовать передаче инфекции, особенно это касается маленьких детей или домашних хозяйств с маленькими детьми, хотя исследования, из которых были получены эти данные, также были подвержены серьезному риску их искажения. Мета-анализ исследований “случай-контроль”, которые сочли достаточно однородными для объединения, показал, что изоляция и гигиенические меры, препятствующие передаче инфекции, оказывали значимый эффект в отношении снижения передачи респираторных вирусов (результаты обобщены в [Приложении С5](#)). Медицинские маски (либо хирургические маски, либо респираторы N95) дают наиболее стабильные результаты, при этом отсутствуют доказательства того, что респираторы обладают большей эффективностью, чем простые маски в отношении снижения передачи инфекции. Однако большая часть обзора относилась к ТОРС, а не гриппу, и включены в него были

исследования, проведенные в разных условиях, поэтому результаты обзора нельзя распространить на передачу гриппа в условиях СДУ (10).

Эффективность мер по предотвращению передачи респираторного синцитиального вируса (РСВ) рассматривалась в систематическом обзоре, который включал 21 соответствующее экспериментальное и обсервационное исследование, все они проводились в неонатальных/педиатрических учреждениях или в отделениях для взрослых пациентов с ослабленным иммунитетом (103). Было обнаружено, что многокомпонентные стратегии (например, когортный уход, СИЗ, изоляция) в целом успешно снижают внутрибольничную передачу инфекции, при этом использование средств защиты глаз представляется более эффективным, чем халаты и маски. Вместе с тем авторы отметили отсутствие высококачественных доказательств и подчеркнули необходимость дальнейших исследований для определения наиболее эффективных и экономичных мер индивидуальной защиты.

Маски и противоаэрозольные респираторы

Дополнительные систематические обзоры были посвящены конкретным методам борьбы с инфекциями. Применение масок и противоаэрозольных респираторов для предупреждения передачи гриппа было рассмотрено bin-Reza и соавт. (13) в систематическом обзоре, обновленном в 2011 г. (обобщенные данные представлены в [Приложении А4](#)). Было найдено семнадцать отвечающих критериям исследований, из которых 8 РКИ, 8 исследований “случай-контроль” и 1 когортное исследование. В шести из 8 РКИ не было обнаружено значимых отличий между контрольной группой и группой вмешательства (маски с гигиеной рук или без нее; респираторы N95/P2). В одном РКИ с участием семей было обнаружено снижение вторичной передачи инфекции верхних дыхательных путей/ГПЗ/лабораторно подтвержденного гриппа у тех, кто носил маски в сочетании с использованием дезинфицирующих средств для рук на основе спирта, по сравнению с одним только обучением(104), а в кластере РКИ в условиях стационара обнаружено, что применение противоаэрозольных респираторов N95, не проверенных на плотность прилегания, снижало частоту клинических респираторных заболеваний по сравнению с медицинскими масками. В 8 из 9 включенных наблюдательных исследований было показано, что использование маски и/или противоаэрозольного респиратора имеет независимую связь с уменьшением риска ТОРС. В этом случае также неясно, могут ли эти результаты быть применимы к гриппу, не только потому, что периоды инфекционности ТОРС-АКВ и гриппа, как известно, различны, но и потому, что соблюдение защитных мер может зависеть от воспринимаемой угрозы различных заболеваний. Результаты этого систематического обзора свидетельствуют о недостаточной

доказательной базе для выводов об эффективности масок и/или противоаэрозольных респираторов в настоящее время.

В более раннем систематическом обзоре и нарративном анализе, проведенном Cowling и соавт. (14), также не найдено достаточных данных за использование масок или респираторов для предотвращения заражения (результаты обобщены в [Приложении С4](#)). Тем не менее, они нашли некоторые доказательства того, что ношение масок или респираторов теми, кто инфицирован гриппом, может защищать других, хотя эти доказательства основаны на одном экспериментальном исследовании с участием добровольцев, в котором не учитывали отсутствие герметичности по краю маски, проникновение вирусов сквозь маску или функционирование маски при различных условиях температуры и влажности. После этого дальнейшее экспериментальное исследование показало, что медицинские маски практически полностью устраняют вирусную РНК в крупнодисперсной аэрозольной фракции, в 25 раз (95%-й ДИ: 3,5–180) уменьшается количество вирусных копий, статистически значимо в 2,8 раза (95%-й ДИ: 1,5–5,2) уменьшается количество вирусных копий в мелкодисперсной аэрозольной фракции и в целом в 3,4 раза (95%-й ДИ: 1,8–6,3) снижается аэрозольное вирусовыделение (61). Несмотря на ограниченное количество доказательств, ношение медицинских масок пациентами (с вероятным вирусовыделением при симптомах заболевания) может быть полезно, если это осуществимо и при хорошей переносимости, особенно при необходимости переместить таких пациентов из их палаты или изолированной зоны.

Превосходство сертифицированных по NIOSH (N95) противоаэрозольных респираторов или эквивалентных им над медицинскими масками для защиты РЗ от острых респираторных инфекций не доказано. Smith и соавт. провели систематический обзор (105) клинических и косвенных данных по экспозиции (лабораторные исследования проницаемости фильтров, просачивания воздуха по периметру касания лица и общего внутреннего просачивания), сравнивая респираторы и маски. Хотя, по результатам лабораторных испытаний, противоаэрозольные респираторы обладают лучшими защитными свойствами, чем медицинские маски, в клинических условиях не было обнаружено значительных отличий в отношении риска развития лабораторно подтвержденных респираторных инфекций или ГПЗ (результаты обобщены в [Приложении С4](#)). Однако недостаточное количество данных не позволяет сделать окончательные выводы, в большей части включенных исследований не проводилась проверка соблюдения каждого вмешательства, и в мета-анализе не учитывались возможные искажающие факторы, такие как использование других СИЗ и гигиена рук. Экспериментальное исследование по проверке функциональности медицинских масок в отношении защиты от гриппа, в которых использовался муляж головы с присоединенным к

нему симулятором дыхания, показало, что маски в определенной степени защищают от живого вируса в аэрозоле (106). Было обнаружено, что в воздухе позади маски содержится в 6 раз меньше живых вирусов, чем в воздухе перед маской (в зависимости от дизайна маски), при этом живой вирус был выделен из воздуха позади всех испытанных масок. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить, обеспечивает ли медицинская маска надлежащую защиту от аэрозолей для носящего ее человека, и обусловлен ли защитный эффект самой маской либо минимизацией прикосновений к слизистым оболочкам рта и носа.

Гигиена рук

В нескольких систематических обзорах была предпринята попытка оценить эффективность мер по гигиене рук в отношении риска заражения респираторной инфекцией, хотя и в этом случае инфекция гриппа в условиях СДУ конкретно не рассматривалась. В двух мета-анализах было вычислено снижение случаев внебольничных респираторных инфекций с 16% (95%-й ДИ: 11–21%) до 21% (95%-й ДИ: 5%–34%) при различных вмешательствах, включая обучение, использование антибактериального мыла, неантибактериального мыла, дезинфицирующего средства на основе спирта, дезинфицирующего средства для рук с бензалконием и чередующихся вмешательств (мыло/дезинфицирующее средство в сочетании с обучением)(107, 108). Aiello и соавт. (2008) (107) обнаружили, что использование неантибактериального или антибактериального мыла в сочетании с обучением и дезинфицирующего средства для рук на основе хлорида бензалкония эффективно уменьшали число случаев респираторных заболеваний по сравнению с контролем (ОР 0,49 (95%-й ДИ: 0,40–0,61), 1 исследование неантибактериального мыла, ОР 0,50 (95%-й ДИ: 0,40–0,61), 1 исследование антибактериального мыла, ОР 0,60 (95%-й ДИ: 0,45–0,81), 2 исследования дезинфицирующего средства на основе хлорида бензалкония), но использование дезинфицирующих средств на спиртовой основе (с обучением) не имело значимого эффекта (ОР 0,93 (95%-й ДИ: 0,84–1,03), 6 исследований). Исследования, включенные в эти систематические обзоры, как правило, были низкого качества, имели методологические недостатки и предоставляли весьма ограниченные данные о соблюдении предписаний.

Совсем недавно Wong и соавт. (11) провели мета-анализ, включавший 10 РКИ, в котором оценивалось воздействие мер по гигиене рук в рамках борьбы против гриппа в сообществе, но только в обычных условиях, без скученности, закрытости и необходимости особого ухода для участников (что, соответственно, исключает СДУ). Обнаружено, что сочетание гигиены рук с использованием медицинских масок статистически значимо снижает число случаев лабораторно подтвержденного гриппа (ОР 0,73 (95%-й ДИ: 0,53–0,99), I^2 0%, $p = 0,05$, 5

исследований, $n = 4050$), тогда как гигиена рук сама по себе не дает такого эффекта ($OR = 0,90$ (95%-й ДИ: $0,67-1,20$), $I^2 = 14\%$, $p = 0,47$, 4 исследования, $n = 6035$) (результаты обобщены в [Приложении С5](#)). Качество доказательств по системе GRADE было оценено как высокое. Хотя гигиена рук не оказывала существенного влияния ни на лабораторно подтвержденную инфекцию, ни на ГПЗ, авторы предупреждают, что это не умаляет значения гигиены рук, а скорее ставит под сомнение соблюдение существующих рекомендаций и надлежащую гигиену рук в критических точках заражения.

Нефармацевтические вмешательства следует комбинировать между собой, чтобы они были ориентированы на различные потенциальные способы передачи гриппа, не фокусируясь на каком-то одном вмешательстве.

На эффективность НФВ, по всей видимости, влияет четкое соблюдение предписаний, важность чего следует донести до персонала.

Противовирусные препараты

В последние годы было много дискуссий относительно эффективности и результативности противовирусных препаратов в профилактике и лечении гриппа. Хотя ингибиторы нейраминидазы зарегистрированы во многих странах и во всей Европе назначаются для лечения гриппа, оценке их эффективности до последнего времени препятствовало отсутствие доступа к неопубликованным данным исследований и, как результат, недостаточная доказательная база. Включение в недавние систематические обзоры и мета-анализы неопубликованных данных исследований и анализов индивидуальных данных пациентов позволило лучше оценить эффективность ИНа, хотя в доказательной базе по-прежнему есть пробелы и неопределенности, и доказательная база для выбора оптимального подхода к лечению гриппа в СДУ по-прежнему недостаточна.

Лечение ингибиторами нейраминидазы (ИНа)

Результаты последних соответствующих систематических обзоров о лечении гриппа обобщены в [Приложении С6](#).

Время до облегчения симптомов

Имеются данные мета-анализов РКИ о том, что ИНа могут статистически значимо, хотя и умеренно, сокращать время до первого облегчения симптомов у ранее здоровых взрослых ($16,8$ ч ($p < 0,0001$) в Кокрановском систематическом обзоре, проведенном Jefferson и соавт.(23), $17,8$ ч ($p < 0,0001$) в популяции ИТТ, получавшей лечение осельтамивиром, в

систематическом обзоре Dobson и соавт.(109), и 13,3 ч ($p = 0,008$) для осельтамивира и 13,7 ч для занамивира ($p = 0,02$) в систематическом обзоре Burch и соавт.(110). В целом эти результаты показали снижение общей продолжительности симптомов на 10–15% у пациентов, получавших ИНа, по сравнению с получавшими плацебо. Аналогичные значимые снижения этого показателя были также обнаружены в мета-анализах наблюдательных исследований как осельтамивира, так и занамивира по сравнению с отсутствием противовирусного лечения, хотя качество доказательств было очень низким для осельтамивира и средним для занамивира (111). Однако у пожилых людей этот эффект, по-видимому, ослаблен, и существенной разницы между теми, кто получал ИНа, и теми, кто получал плацебо, выявлено не было.

В исследованиях лечения противовирусными препаратами вирусовыделение, продолжительность и количественные характеристики которого могут способствовать распространению инфекции, является ненадежным показателем эффекта из-за меняющейся картины и неспособности добиться серии отрицательных образцов во время исследований, поэтому авторы утверждали, что способность осельтамивира прерывать передачу вируса и уменьшать осложнения не подкреплена никакими доступными для них данными (23).

Госпитализация

Среди населения в целом госпитализация по поводу сезонного гриппа – относительно редкое явление. У ранее здоровых взрослых Jefferson и соавт. (23) не обнаружили значимой разницы в показателях госпитализации получавших осельтамивир по сравнению с теми, кто получал плацебо, хотя было отмечено, что во включенных в обзор исследованиях “госпитализация” была недостаточно определенным исходом, о котором не всегда сообщали. Аналогичным образом, Burch и соавт. (110), а также Dobson и соавт. (109) не обнаружили значимого эффекта у ранее здоровых взрослых в популяции ИТТ, получавшей осельтамивир, но в популяции, в которой имелось намерение применить вмешательство в отношении подтвержденного гриппа (ИТТИ), наблюдалось значимое снижение этого показателя (ОР 0,37 (95%-й ДИ: 0,17–0,81), $p = 0,013$).

Мета-анализ наблюдательных исследований показал возможное влияние осельтамивира на снижение числа госпитализаций в общей популяции (все возрастные группы) по сравнению с отсутствием противовирусного лечения (скорректированное ОШ 0,75 (95%-й ДИ: 0,66–0,89), $p < 0,0001$, 4 исследования, $n = 150\ 710$), но ингаляционный занамивир не показал значимого эффекта (ОШ 0,66 (0,37–1,18), $I^2 0\%$, $p = 0,16$ (2 исследования, $n = 4761$), хотя достоверность оценки эффекта была очень низкой из-за неточности и возможной систематической ошибки, связанной с данными о госпитализациях (111). Лечение осельтамивиром на ранней стадии

заболевания (в течение 48 часов с момента появления симптомов) снижало число госпитализаций по сравнению с более поздним лечением (нескорректированное ОШ 0,52 (95%-й ДИ: 0,33–0,81), I^2 0%, $p = 0,004$ (2 исследования, $n = 597$), при этом включенное позднее исследование показало снижение продолжительности госпитализации на 24 часа (95%-й ДИ: 0–48 часов) при раннем начале лечения(111).

У пожилых людей данные, поддающиеся оценке, были ограничены; одно исследование в популяции ИТТИ не выявило значимой разницы среди пожилых пациентов, нуждающихся в госпитализации, между получавшими осельтамивир и получавшими плацебо (ОШ 0,42 (95%-й ДИ: 0,11–1,60) (1 исследование, $n = 477$), но исследования занамивира были не найдены(110).

Низкое число госпитализаций ограничивает мощность этих исследований в определении потенциальных эффектов, поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Пневмония

Dobson и соавт. (109) обнаружили снижение частоты осложнений со стороны нижних отделов дыхательных путей в обеих общих взрослых популяциях ИТТ и ИТТИ (ОР 0,56 (95%-й ДИ: 0,42–0,75), $p = 0,001$, 9 исследований, $n = 2807$ и ОР 0,62 (95%-й ДИ: 0,49–0,79), $p = 0,0001$, 9 исследований, $n = 4202$ соответственно). Однако данные из включенных исследований были основаны на случаях пневмонии, о которых сообщали сами пациенты, и в исследованиях не делалось различий между пневмонией, вызванной гриппом и вторичной бактериальной пневмонией. Jefferson и соавт.(23) также обнаружили влияние осельтамивира на общий относительный риск пневмонии (ОР 0,55 (95%-й ДИ: 0,33–0,90), I^2 0%, $p = 0,02$, 8 исследований, $n = 4452$), но при анализе в подгруппах 5 исследований, в которых использовались формы для сбора подробных диагностических данных или сообщалось о рентгенологическом подтверждении пневмонии (в отличие от неспецифических явлений), эффект уже не был значимым (ОР 0,69 (95%-й ДИ: 0,33–1,44, $p = 0,32$, $n = 1136$). В других мета-анализах также не было обнаружено статистически значимой разницы между теми взрослыми, которые получали осельтамивир или занамивир, и теми, кто получал плацебо или вообще не получал противовирусное лечение (111, 112). И в этом случае явлений было мало, кроме того, большинство исследований не имело целью оценить влияние лечения на риск развития пневмонии, и, скорее всего, их мощности недостаточно для выявления истинного эффекта. В целом нет достаточных доказательств того, что ИНа уменьшают риск осложнений со стороны нижних дыхательных путей, включая пневмонию.

Смертность

Анализ индивидуальных данных 29 234 пациентов всех возрастов, госпитализированных с пандемическим гриппом H1N1 2009 года (исследование PRIDE)(22), показало, что в этой группе пациентов лечение ИНа в любое время сопровождалось значимым снижением смертности (скорректированное ОШ 0,81 (95%-й ДИ: 0,70–0,93), $p = 0,002$, но при этом польза, как правило, имела тенденцию быть менее заметной, если лечение ИНа начиналось более чем через 48 часов после появления симптомов (скорректированное ОШ 1,20 (95%-й ДИ: 0,93–1,54), $p = 0,15$, если лечение началось с запозданием по сравнению с лечением на ранних стадиях). Hsu и соавт.(111) в мета-анализе наблюдательных исследований также отметили снижение риска смерти у пациентов, получавших осельтамивир, по сравнению с не получавшими противовирусные препараты (скорректированное значение ОШ 0,23 (95%-й ДИ: 0,13–0,43, $p < 0,00001$, 3 исследования, $n = 681$). Лечение ингаляционным занамивиром не оказывало влияния на данный показатель, хотя были получены данные только из одного очень небольшого наблюдательного исследования ($n = 87$) (111).

Побочные эффекты ИНа

Систематические обзоры как Jefferson и соавт.(23), так и Dobson и соавт. (109) показали, что пациенты, принимающие осельтамивир для лечения, подвержены повышенному риску тошноты и рвоты по сравнению с получавшими плацебо, хотя риск диареи и явлений со стороны сердца был значимо снижен. Лечение ингаляционным занамивиром не сопровождалось значимым риском развития нежелательных явлений, а риск тошноты и рвоты был меньше (23). Не было обнаружено значимого повышения общего риска психических или неврологических расстройств(23, 109), хотя Jefferson и соавт. (23)отметили дозозависимый эффект в двух исследованиях.

В целом доказательств эффективности ИНа, используемых для лечения гриппа у пожилых людей и лиц, живущих в СДУ, недостаточно. Несмотря на обоснованные доказательства того, что время до облегчения симптомов умеренно сокращается у ранее здоровых людей, у пожилых людей этот эффект ослаблен.

Лечение осельтамивиром на ранней стадии заболевания (< 48 часов после появления симптомов) может снизить смертность у пациентов, госпитализированных по поводу гриппа, поэтому раннее пробное лечение может быть полезно людям, которые живут в СДУ и с большей вероятностью будут госпитализированы из-за основных заболеваний.

При назначении лечения пациентам СДУ медицинские работники должны принимать во внимание баланс риска и пользы.

Профилактика ингибиторами нейраминидазы (ИНа)

Результаты недавних соответствующих систематических обзоров, посвященных профилактике гриппа, обобщены в [Приложении С7](#).

В двух последних систематических обзорах были обнаружены доказательства в поддержку применения ИНа для профилактики гриппа у отдельных лиц и семей. Jefferson и соавт. (23) сообщили о значимом снижении риска сезонного гриппа с характерными симптомами на основании данных отчета о РКИ с участием как отдельных лиц в сообществе, так и семей (ОР 0,45 (95%-й ДИ: 0,30–0,67), I^2 0%, $p = 0,00009$ (3 исследования, $n = 2479$) и ОР 0,20 (95%-й ДИ: 0,09–0,44), I^2 н/д, $p = 0,00007$ (1 исследование, $n = 405$) соответственно. Аналогично этому, было показано, что занамивир тоже эффективен в отношении снижения риска симптоматического гриппа у отдельных лиц и семей (ОР 0,39 (95%-й ДИ: 0,22–0,70), I^2 45%, $p = 0,0015$ (4 исследования, $n = 5275$) и ОР 0,33 (95% ДИ: 0,18–0,58), I^2 40%, $p = 0,00013$ (5 исследований, $n = 1525$) соответственно). Систематический обзор, выполненный Okoli и соавт. (24), также подтверждает влияние осельтамивира и занамивира на снижение риска развития лабораторно подтвержденного гриппа (осельтамивир: ОШ 0,11 (95%-й ДИ: 0,06–0,20), I^2 59%, $p < 0,001$ для отдельных лиц и ОШ 0,23 (95%-й ДИ: 0,09–0,59), I^2 39%, $p < 0,002$ для семей; занамивир: ОШ 0,23 (95%-й ДИ: 0,16–0,35), I^2 0%, $p < 0,001$ для отдельных лиц и ОШ 0,18 (95%-й ДИ: 0,10–0,31), I^2 0%, $p < 0,001$ для семей). Этот мета-анализ включал данные из РКИ и наблюдательных исследований, посвященных сезонному и пандемическому гриппу, а также рассматривал эффективность доконтактной и постконтактной профилактики в качестве комбинированной меры (исходя из того, что в ситуации, требующей безотлагательных мер по ограничению распространения инфекции, будет неизвестно, получают ли люди профилактику до или после контакта). Однако основным показателем исхода была передача вируса в сообществе, которая была определена авторами как эпидемиологически связанные случаи в любых условиях, за исключением больниц, домов-интернатов и домов престарелых.

Доказательств эффективности профилактики с использованием ИНа у пожилых людей меньше. Пожилых и ослабленных людей часто сознательно исключают из числа участников РКИ, что ставит под сомнение возможность распространить результаты таких исследований на эту часть населения; кроме того, в СДУ проводится мало исследований. В одном исследовании была показана эффективность сезонной профилактики осельтамивиром у ослабленных пожилых людей, живущих в домах-интернатах (ОР 0,08 (95%-й ДИ: 0,01–0,63), 1 исследование, $n =$

548)(113), хотя исследований постконтактной профилактики в этой группе не проводили. В других исследованиях наблюдался незначимый эффект постконтактной и сезонной профилактики с помощью занамивира (25, 114). Кроме того, не проводились исследования по эффективности противовирусной профилактики у РЗ.

Jefferson и соавт. (23) провели анализ побочных эффектов при использовании ИНа для профилактики. Прием осельтамивира сопровождался значимым повышением риска головной боли, тошноты и психических расстройств (ОР 1,18 (95 ДИ: 1,05–1,33), ОР 1,96 (95%-й ДИ: 1,20–3,20), ОР 1,80 (95%-й ДИ: 1,05–3,08 соответственно). Однако в 2 из 4 исследований, включенных в анализ, профилактическое лечение проводилось в течение 6 недель, а в третьем исследовании продолжительность лечения не была указана. В исследованиях профилактики с помощью занамивира не было отмечено значимого увеличения зарегистрированных нежелательных явлений.

Доказательств эффективности противовирусных препаратов в отношении контроля вспышек гриппа в СДУ недостаточно. Тем не менее, исследования в семьях дали веские доказательства того, что профилактика ИНа эффективно снижает риск гриппа у здорового взрослого населения.

Учитывая ограниченность имеющихся доказательств эффективности вакцинации против сезонного гриппа у пожилых людей и высокую скорость распространения заболевания и смертность в СДУ, следует рассмотреть вопрос о профилактическом приеме противовирусных препаратов, при своевременной и надлежащей его организации.

Приложение С - Таблицы доказательных данных

Статистически значимые ($p \leq 0,05$) результаты в таблицах этого приложения выделены жирным шрифтам.

С1 Резюме систематических обзоров по оценке эффективности вакцины против гриппа у пожилых людей, проживающих в СДУ

Ссылка	Популяция	Исход, вмешательства	Результаты и статистический анализ	Величина эффекта для ОШ и ОР	Резюме
Гриппоподобное заболевание					
Jefferson и соавт., 2010(80) (обновление Кокрановского систематического обзора 2005 г.(115))	12 388 человек в возрасте ≥ 65 лет, резиденты СДУ Данные из 26 когортных исследований	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОР 0,76 (95%-й ДИ: 0,66–0,88), I^2 60%, $p = 0,00015$	Слабый 24% (95%-й ДИ: 12%–34%)	Преимущество вакцины

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Chan и соавт., 2014(81)	7801 взрослый в возрасте ≥ 60 лет, резиденты СДУ Данные из 10 наблюдательных исследований (когортные исследования и "случай-контроль")	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОШ 0,79 (95%-й ДИ: 0,61–1,03), I^2 50%, $p = 0,086$	Незначимый 21% (95%-й ДИ: -3%–39%)	Нет значимого защитного эффекта
Грипп					
Jefferson и соавт., 2010(80) (обновление Кокрановского систематического обзора 2005 г.(115))	1941 человек в возрасте ≥ 65 лет, резиденты СДУ Данные из 8 когортных исследований	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОР 0,65 (95%-й ДИ: 0,32–1,29), I^2 57%, $p = 0,22$	Незначимый 35% (95%-й ДИ: -29%–68%)	Нет значимого защитного эффекта
Клинически выявленный грипп, но без четкого определения					
Jefferson и соавт., 2010(80) (обновление Кокрановского систематического обзора 2005 г.(115))	24 238 человек в возрасте ≥ 65 лет, резиденты СДУ Данные из 7 когортных исследований	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОР 0,52 (95%-й ДИ: 0,27–1,02), I^2 93% , $p = 0,056$	Комментарий. Очень высокий I^2 , поэтому объединенный результат низкий	Нет значимого защитного эффекта, НО исследования очень неоднородны
Пневмония					

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Jefferson и соавт., 2010(80) (обновление Кокрановского систематического обзора 2005 г.(115))	10 274 человека в возрасте ≥ 65 лет, резиденты СДУ Данные из 17 когортных исследований	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОР 0,53 (95%-й ДИ: 0,43–0,66), I^2 0%, $p = 0,00001$	Слабый 47% (95%-й ДИ: 34%–57%)	Преимущество вакцины
Chan и соавт., 2014(81)	7572 взрослых в возрасте ≥ 60 лет, резиденты СДУ Данные из 9 наблюдательных исследований (когортные исследования и “случай-контроль”)	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОШ 0,63 (95%-й ДИ: 0,47–0,82), I^2 0%, $p = 0,01$	Слабый 37% (95%-й ДИ: 18%–53%)	Преимущество вакцины
Госпитализация по поводу ГПЗ или пневмонии					
Jefferson и соавт., 2010 (обновление Кокрановского систематического обзора 2005 г.)	28 032 человека в возрасте ≥ 65 лет, резиденты СДУ Данные из 12 когортных исследований	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОР 0,51 (95%-й ДИ: 0,32–0,81), I^2 55%, $p = 0,0043$	Слабый 49% (95%-й ДИ: 19%–68%)	Преимущество вакцины
Смертность от гриппа или пневмонии					

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Jefferson и соавт., 2010(80) (обновление Кокрановского систематического обзора 2005 г.(115))	32 179 человек в возрасте ≥ 65 лет, резиденты СДУ Данные из 27 когортных исследований	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОР 0,46 (95%-й ДИ: 0,33–0,63), I² 11%, p = 0,00001	Умеренный 54% (95%-й ДИ: 37%–67%)	Преимущество вакцины
Chan и соавт., 2014(81)	6040 взрослых в возрасте ≥ 60 лет, резиденты СДУ Данные из 9 наблюдательных исследований (когортные исследования и “случай-контроль”)	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОШ 0,66 (95%-й ДИ: 0,47–0,90), I² 0%, p = 0,001	Слабый 34% (95%-й ДИ: 10%–53%)	Преимущество вакцины
Общая смертность					
Jefferson и соавт., 2010(80) (обновление Кокрановского систематического обзора 2005 г.(115))	305 человек ≥ 65 лет, резиденты СДУ Данные из 1 когортного исследования	Общая эффективность вакцины (ЭВ)	ОР 0,40 (95%-й ДИ: 0,21–0,77), I² не применимо, p = 0,0061	Умеренный 60% (95%-й ДИ: 23%–79%)	Преимущество вакцины

С2 Резюме систематических обзоров по оценке эффективности вакцинации РЗ в целях предупреждения гриппа у пожилых людей

Ссылка	Популяция	Исход, вмешательства	Результаты и статистический анализ	Величина эффекта	Преимущество
Подтвержденный грипп					
<p>Thomas и соавт., 2016(84)</p> <p>Кокрановский систематический обзор (обновление обзора 2013 г. (116))</p>	<p>752 человека в возрасте ≥ 60 лет, резиденты СДУ</p> <p>Мета-анализ данных из 2 кластерных РКИ</p>	<p>Общий эффект в отношении вакцинированных и невакцинированных пациентов</p> <p>Комментарий. В 1 РКИ пациенты не были вакцинированы, а в другом пациенты были как вакцинированы, так и не вакцинированы</p>	<p>RR -0,00 (95%-й ДИ: -0,03–0,03), I^2 0%, $p = 0,87$</p> <p>Скорректированная оценка эффективности в исследовании RR 0,00 (95%-й ДИ: -0,03–0,03)</p>	Незначимый	<p>Вакцинация РЗ не дает значимого защитного эффекта для пациентов</p>
<p>Ahmed и соавт., 2014(88)</p> <p>Систематический обзор</p>	<p>752 пожилых человека, проживающих в СДУ</p> <p>Мета-анализ данных из 2 кластерных РКИ (те же РКИ включены в обзор Thomas и соавт.)</p>	Общий эффект	OR 0,8 (95%-й ДИ: 0,3–2,1), I^2 0%, $p = 0,64$	Незначительная	<p>Вакцинация РЗ не дает значимого защитного эффекта для пациентов</p> <p>Комментарий. Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, очень низкое</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Dolan и соавт., 2013(90)</p> <p>Систематический обзор</p>	<p>Люди, подвергающиеся повышенному риску респираторных заболеваний (по большей части проживающие в СДУ, но также пациенты отделений гемодиализа (1 исследование), детских больниц (1 исследование) и взрослых онкологических больниц (1 исследование))</p> <p>Нарративный анализ фактических данных из 1 опубликованного мета-анализа и 5 наблюдательных исследований</p>	<p>Общий эффект</p>	<p>н/п</p>	<p>Объединенные данные мета-анализа (2 РКИ) (Thomas и соавт., 2010) показали слабый незначимый эффект. Направление эффекта подтверждено двумя наблюдательными исследованиями (детская больница и онкологическая больница), показывающими статистически значимый защитный эффект, но с высоким риском систематической ошибки и неточности из-за очень малых выборок.</p>	<p>Направление эффекта подтверждено.</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Вспышки лабораторно подтвержденного гриппа					
Dolan и соавт., 2013(90)	Люди, подвергающиеся повышенному риску респираторных заболеваний (по большей части проживающие в СДУ, но также пациенты отделений гемодиализа (1 исследование), детских больниц (1 исследование) и взрослых онкологических больниц (1 исследование)) Описание 1 наблюдательного исследования в условиях дома престарелых	Эффект	н/п	Статистически значимые различия отсутствуют. Охват вакцинацией оказался выше в тех учреждениях, где происходили вспышки. Анализы нескорректированные и неточные из-за небольших чисел.	Различий нет
Инфекция нижних дыхательных путей					
Thomas и соавт., 2016(84) Кокрановский систематический обзор (обновление обзора 2013 г. (116))	1059 человек в возрасте ≥ 60 лет, резиденты СДУ Мета-анализ данных из 1 кластерного РКИ (данные представлены отдельно по вакцинированным и невакцинированным пациентам)	Общий эффект в отношении вакцинированных и невакцинированных пациентов	PP -0,02 (95%-й ДИ: -0,04–0,01), I^2 0%, $p = 0,15$ Скорректированная оценка эффективности PP -0,02 (95%-й ДИ: -0,06–0,03)	Незначимый	Вакцинация РЗ не дает значимого защитного эффекта для пациентов

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Гриппоподобное заболевание					
Ahmed и соавт., 2014(88)	7031 пожилых человека, проживающих в СДУ Мета-анализ данных из 3 кластерных РКИ	Общий эффект	ОР 0,58 (95%-й ДИ: 0,46–0,73), I ² 13%, p = 0,0001	Слабая 42% (95%-й ДИ: 27%–54%)	Преимущество вакцинации РЗ Комментарий. Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, низкое
Dolan и соавт., 2013(90) Систематический обзор	Люди, подвергающиеся повышенному риску респираторных заболеваний (по большей части проживающие в СДУ, но также пациенты отделений гемодиализа (1 исследование), детских больниц (1 исследование) и взрослых онкологических больниц (1 исследование) Нарративный анализ фактических данных из 1 опубликованного мета-анализа и 5 наблюдательных исследований	Общий эффект	н/п	Объединенные данные Thomas и соавт., 2010 (сейчас замененные), свидетельствуют о значимом защитном эффекте при скорректированном кластерном анализе; это подтверждено данными наблюдений в этом обзоре, 2 из 5 исследований (1 в детской больнице, 1 в онкологической больнице), продемонстрировали статистически значимый эффект, хотя, как отмечалось, с повышенным риском систематической ошибки.	Преимущество вакцинации РЗ

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Вспышки/кластеры ГПЗ					
<p>Dolan и соавт., 2013(90)</p> <p>Систематический обзор</p>	<p>Люди, подвергающиеся повышенному риску респираторных заболеваний (по большей части проживающие в СДУ, но также пациенты отделений гемодиализа (1 исследование), детских больниц (1 исследование) и взрослых онкологических больниц (1 исследование)</p> <p>Нарративный анализ фактических данных из 3 наблюдательных исследований</p>	<p>Общий эффект</p>	<p>н/п</p>	<p>Статистически значимый защитный эффект во всех трех исследованиях; однако использовались разные определения ГПЗ, расчеты неточные и высокий риск систематической ошибки.</p>	<p>Преимущество вакцинации РЗ</p>
Госпитализация по поводу респираторного заболевания					
<p>Thomas и соавт., 2016(84)</p> <p>Кокрановский систематический обзор (обновление обзора 2013 г. (87, 116))</p>	<p>3400 человек в возрасте ≥ 60 лет, проживающих в СДУ</p> <p>1 кластерное РКИ (объединенные данные по вакцинированным и невакцинированным пациентам)</p>	<p>Общий эффект в отношении вакцинированных и невакцинированных пациентов</p>	<p>RR 0,00 (95%-й ДИ: -0,02–0,02)</p> <p>Скорректированная оценка эффективности 0,00 (95%-й ДИ: -0,02–0,03)</p>	<p>Незначимый</p>	<p>Вакцинация РЗ не дает значимого защитного эффекта для пациентов</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Госпитализация - все причины					
Ahmed и соавт., 2014(88)	5972 пожилых резидента СДУ Мета-анализ данных из 2 кластерных РКИ	Общий эффект	PP 0,91 (95%-й ДИ: 0,69–1,19), I ² 26%, p = 0,47	Незначимый	Вакцинация РЗ не дает значимого защитного эффекта для пациентов Комментарий. Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, низкое
Dolan и соавт., 2013(90)	Люди, подвергающиеся повышенному риску респираторных заболеваний (по большей части проживающие в СДУ, но также пациенты отделений гемодиализа (1 исследование), детских больниц (1 исследование) и взрослых онкологических больниц (1 исследование) Нарративный анализ фактических данных из 1 опубликованного мета-анализа			В мета-анализе Thomas и соавт., 2010, (сейчас заменен) объединенная оценка данных из двух РКИ по трем различным показателям не показала значимого эффекта	Явный эффект отсутствует
Летальные исходы в результате респираторного заболевания					

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Thomas и соавт., 2016(84)</p> <p>Кокрановский систематический обзор (обновление обзора 2013 г. (116))</p>	<p>4459 человек в возрасте ≥ 60 лет, проживающих в СДУ</p> <p>Мета-анализ данных из 2 кластерных РКИ по вакцинированным и невакцинированным пациентам</p>	<p>Общий эффект в отношении вакцинированных и невакцинированных пациентов</p>	<p>PP -0,02 (95%-й ДИ: -0,06–0,02), I^2 81%, $p = 0,4$</p> <p>Скорректированная оценка эффективности PP -0,01 (95%-й ДИ: -0,05–0,03), I^2 49%, $p = 0,55$</p> <p>В обновленном обзоре 2016 г. данные из 2 исследований не объединялись</p>	<p>Незначимый</p>	<p>Вакцинация РЗ не дает значимого защитного эффекта для пациентов</p>
<p>Dolan и соавт., 2013(90)</p>	<p>Люди, подвергающиеся повышенному риску респираторных заболеваний (по большей части проживающие в СДУ, но также пациенты отделений гемодиализа (1 исследование), детских больниц (1 исследование) и взрослых онкологических больниц (1 исследование))</p> <p>Нарративный анализ данных из 1 опубликованного мета-анализа</p>	<p>Общий эффект</p>	<p>н/п</p>	<p>Объединенная оценка случаев смерти от пневмонии (1 РКИ) и респираторных расстройств (1 РКИ), выполненная Thomas и соавт., 2010, (сейчас заменена) показала слабый незначимый защитный эффект; кроме того, отдельные исследования смертности, связанной с ГПЗ и лабораторно подтвержденным гриппом, также показали слабый незначимый эффект.</p>	<p>Нет значимого эффекта</p>
<p>Смертность от всех причин</p>					

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Ahmed и соавт., 2014(88)	8468 пожилых человека, проживающих в СДУ Мета-анализ данных из 4 кластерных РКИ	Общий эффект	ОР 0,71 (95%-й ДИ: 0,59–0,85), I² 0%, p = 0,0003	Слабый 29% (95%-й ДИ: 15%–41%)	Преимущество вакцинации РЗ Комментарий. Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, среднее
Dolan и соавт., 2013(90)	Люди, подвергающиеся повышенному риску респираторных заболеваний (по большей части проживающие в СДУ, но также пациенты отделений гемодиализа (1 исследование), детских больниц (1 исследование) и взрослых онкологических больниц (1 исследование) Нарративный анализ данных из 1 опубликованного мета-анализа		н/п	Данные Thomas и соавт., 2010 (сейчас заменены), из 4 РКИ свидетельствуют о статистически значимом защитном эффекте при скорректированном кластерном анализе, эффект хотя и непостоянный, но однонаправленный.	Вакцинация РЗ

С3 Резюме систематических обзоров по оценке вакцины для предупреждения пневмококковой инфекции у взрослых

Ссылка	Популяция	Исход, вмешательства	Результаты и статистический анализ	Величина эффекта	Польза
Инвазивная пневмококковая инфекция					
<p>Moberley и соавт. (2013)(97)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ 18 РКИ и 7 не-РКИ</p>	<p>Взрослые пациенты с хроническим заболеванием или без него из стран с низким и высоким уровнем доходов</p> <p>Мета-анализ данных из 11 РКИ с участием 36 489 человек, сравнивающий поливалентные пневмококковые полисахаридные вакцины (PPV) с плацебо.</p> <p>Мета-анализ данных из исследований типа “случай-контроль” и когортных исследований (количество участников не указано), сравнивающий PPV с отсутствием вакцинации против пневмококковой инфекции</p>	<p>Общий эффект и анализ в подгруппах по странам с низким/высоким уровнем доходов и взрослым с хроническими заболеваниями</p>	<p>Общий (РКИ): ОШ 0,26 (95%-й ДИ: 0,14–0,45), I² 0%, p<0,00001 (11 РКИ, n = 36 489)</p> <p>Анализ в подгруппах:</p> <p>Страны с низким уровнем дохода ОШ 0,14 (95%-й ДИ: 0,03–0,61), I² н/д, p = 0,01 (только 1 РКИ, n = 5 373)</p> <p>Пациенты с хроническими заболеваниями, страны с высоким уровнем доходов ОШ 1,56 (95%-й ДИ: 0,35–6,94), I² 0%, p = 0,56 (5 РКИ, n = 3 230)</p> <p>Страны с высоким уровнем доходов ОШ 0,20 (95%-й ДИ: 0,10–0,39), I² 0%, p < 0,00001 (5 РКИ, n =</p>	<p>Высокая общая эффективность 74% (95%-й ДИ: 55%–86%)</p>	<p>Преимущество PPV</p> <p>Комментарий автора. Эффективность вакцины в подгруппе взрослых с хроническими заболеваниями оказалась неудовлетворительной по сравнению со здоровыми в остальных отношениях, но мощность исследования была признана недостаточной из-за количества набранных участников</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			<p>27 886)</p> <p>Общий (наблюдательные исследования):</p> <p>ОШ 0,48 (95%-й ДИ: 0,37–0,61), I² 31%, p < 0,00001 (7 исследований)</p> <p>Анализы в подгруппах:</p> <p>Взрослые с нормальным иммунитетом</p> <p>ОШ 0,41 (95%-й ДИ: 0,32–0,52), I² 18%, p < 0,00001</p> <p>Пожилые люди с нормальным иммунитетом</p> <p>ОШ 0,32 (95%-й ДИ: 0,22–0,47), I² 0%, p < 0,00001</p>		

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Пневмония любой этиологии					
<p>Moberley и соавт. (2013)(97)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ 18 РКИ и 7 не-РКИ</p>	<p>Взрослые пациенты с хроническим заболеванием или без него из стран с низким и высоким уровнем доходов</p> <p>Мета-анализ данных из 16 РКИ с участием 47 734 человек, сравнивающий PPV с плацебо.</p>	<p>Общий эффект и анализ в подгруппах по странам с низким/высоким уровнем доходов и пациентам с хроническими заболеваниями</p>	<p>Общий (РКИ): ОШ 0,72 (95%-й ДИ: 0,56–0,93), I² 85%, p = 0,01 (16 РКИ, n = 47 734)</p> <p>Анализ в подгруппах:</p> <p>Страны с низким уровнем дохода ОШ 0,54 (95%-й ДИ: 0,43–0,67), I² 19%, p < 0,00001 (4 РКИ, n = 14 562)</p> <p>Пациенты с хроническими заболеваниями, страны с высоким уровнем доходов ОШ 0,93 (95%-й ДИ: 0,73–1,19), I² 10%, p = 0,57 (6 РКИ, n = 4010)</p> <p>Страны с высоким уровнем доходов ОШ 0,71 (95%-й ДИ: 0,45–1,12), I² 93%, p = 0,14 (5 РКИ, n = 27 886)</p>	<p>Объединенная оценка общей эффективности 28% (95%-й ДИ: 7–44%), но с большой неоднородностью.</p> <p>Эффективность вакцины в странах с низким уровнем доходов 46% (95%-й ДИ: 33%–57%)</p>	<p>Имеющие фактические данные очень неоднородны, поэтому не показывают, что PPV предотвращает развитие пневмонии любой этиологии у взрослых.</p> <p>Однако есть данные об эффективности у здоровых в остальных отношениях взрослых из стран с низким уровнем доходов.</p> <p>Неубедительная эффективность у взрослых с хроническими заболеваниями и стран с высоким уровнем дохода.</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Подтвержденная пневмококковая пневмония					
<p>Moberley и соавт. (2013)(97)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ 18 РКИ и 7 не-РКИ</p>	<p>Взрослые пациенты с хроническим заболеванием или без него из стран с низким и высоким уровнем доходов</p> <p>Мета-анализ данных из 10 РКИ с участием 35 483 человек, сравнивающий PPV с плацебо.</p>	<p>Общий эффект</p>	<p>Общий (РКИ):</p> <p>ОШ 0,26 (95%-й ДИ: 0,15–0,46), I² 0%, p < 0,00001 (10 РКИ, n = 35 483)</p>	<p>Защитная эффективность 74% (95%-й ДИ: 54%–85%)</p>	<p>Преимущество PPV</p>
Смертность					
<p>Moberley и соавт. (2013)(97)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ 18 РКИ и 7 не-РКИ</p>	<p>Взрослые пациенты с хроническим заболеванием или без него из стран с низким и высоким уровнем доходов</p> <p>Мета-анализ данных из 14 РКИ с участием 47 560 человек, сравнивающий PPV с плацебо.</p>	<p>Общий эффект и анализ в подгруппах по странам с низким/высоким уровнем доходов и пациентам с хроническими заболеваниями</p>	<p>Общая смертность по любой причине (РКИ):</p> <p>ОШ 0,90 (95%-й ДИ: 0,74–1,09), I² 69%, p = 0,3 (14 РКИ, n = 47 560)</p> <p>Анализ в подгруппах:</p> <p>Страны с низким уровнем дохода</p> <p>ОШ 0,79 (95%-й ДИ: 0,62–0,99), I² н/д, p = 0,04 (1 РКИ, n = 11 958)</p> <p>Пациенты с хроническими заболеваниями, страны</p>	<p>Нет доказательств общего защитного эффекта</p>	<p>Нет доказательств общего защитного эффекта, однако есть данные об эффективности у здоровых взрослых в странах с низким уровнем дохода (примечание: эти исследования проводились в условиях, где ограниченное число серотипов вызывало заболевание, и пневмококковая инфекция была значимой причиной смерти (шахты).</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			<p>с высоким уровнем доходов</p> <p>ОШ 1,13 (95%-й ДИ: 0,90–1,43), I² 6%, p = 0,29 (6 РКИ, n = 3603)</p> <p>Страны с высоким уровнем доходов</p> <p>ОШ 0,88 (95%-й ДИ: 0,67–1,17), I² 79%, p = 0,39 (7 РКИ, n = 32 023)</p> <p>Смертность от пневмонии:</p> <p>ОШ 0,71 (95%-й ДИ: 0,44–1,16), I² 72%, p = 0,17 (9 исследований, n = 30 723)</p> <p>Смертность от пневмококковой инфекции:</p> <p>ОШ 2,51 (95%-й ДИ: 0,45–14,13), I² 0%, p = 0,3 (3 РКИ, n = 2445)</p>		
--	--	--	---	--	--

С4 Резюме систематических обзоров по оценке эффективности вмешательств нефармацевтического характера в отношении снижения передачи гриппа

Ссылка	Популяция	Исход, вмешательства	Результаты и статистический анализ	Величина эффекта для ОШ и ОР	Польза
Использование средств индивидуальной защиты					
Rainwater-Lovett и соавт., 2014(12) Систематический обзор	Пожилые пациенты и сотрудники СДУ, или те и другие Мета-анализ 37 наблюдательных исследований, сообщающих о 60 вспышках	Снижение скорости распространения гриппоподобных заболеваний Комментарий. СИЗ включают использование перчаток и маски, гигиену рук и меры по предотвращению капельной передачи инфекции	Вспышки гриппа А: ОШ 0,53 (95%-й ДИ: 0,25–1,10) Вспышки гриппа А и В: ОШ 0,63 (95%-й ДИ: 0,33–1,19)	Незначимый Комментарий: Использовались нечеткие определения нефармацевтических вмешательств и редко описывались подробно	Согласуется с защитным эффектом СИЗ, но не является статистически значимым
Гигиена рук					
Wong и соавт., 2014(11)	Люди в сообществе Мета-анализ 10 РКИ Комментарий. Условия сообщества определялись как обычные открытые	Относительное снижение случаев лабораторно подтвержденного гриппа и ГПЗ: общий эффект гигиены рук с использованием медицинской маски или без нее, с анализами в подгруппах только по гигиене рук и гигиене рук	<i>Лабораторно подтвержденный грипп:</i> Общий ОР (гигиена рук +/- медицинская маска): 0,82 (95%-й ДИ: 0,66–1,02), I ² 0%, p = 0,07 (7 РКИ, n = 8902)	Общее незначимое снижение на 18% (гигиена рук и медицинская маска или без нее) случаев лабораторно подтвержденного гриппа.	Гигиена рук плюс использование медицинской маски. Комментарий. Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, высокое для исходов лабораторно

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

	<p>сообщества без необходимости особого ухода для участников</p>	<p>в сочетании с использованием медицинской маски</p>	<p>Только гигиена рук: ОР 0,90 (95%-й ДИ: 0,67–1,20), I² 14%, p = 0,47 (4 РКИ, n = 6035)</p> <p>Гигиена рук и использование маски: ОР 0,73 (95%-й ДИ: 0,53–0,99), I² 0%, p = 0,05 (5 РКИ, n = 4050)</p> <p><i>Гриппоподобное заболевание:</i></p> <p>Общий ОР (гигиена рук +/- медицинская маска): ОР 0,78 (95%-й ДИ: 0,68–0,90), I² 0%, p = 0,0008 (8 РКИ, n = 9147)</p> <p>Только гигиена рук: ОР 0,86 (95%-й ДИ: 0,71–1,04), I² 0%, p = 0,11 (5 РКИ, n = 6164)</p> <p>Гигиена рук и использование маски: ОР 0,73 (95%-й ДИ: 0,60–0,98), I² 11%, p = 0,002 (5 РКИ, n = 4166)</p>	<p>Значимое снижение случаев лабораторно подтвержденного гриппа на 27% в группе гигиены рук плюс медицинская маска, по сравнению с незначимым снижением на 10% в группе только гигиены рук.</p> <p>Общее значимое снижение ГПЗ на 22%.</p> <p>Значимое снижение случаев лабораторно подтвержденного гриппа на 27% в группе гигиены рук плюс медицинская маска, по сравнению с незначимым снижением на 14% в группе только гигиены рук.</p>	<p>подтвержденного гриппа и среднее для ГПЗ</p>
--	--	---	---	--	---

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Использование маски и респиратора					
Bin-Reza и соавт. (2011)(13) Систематический обзор	Люди любого возраста в сообществе или в учреждениях здравоохранения	Лабораторно подтвержденный грипп или клинически диагностированный грипп и другие респираторные инфекции	<p>РКИ:</p> <p>6 из 8 РКИ: отсутствуют значимые различия между контрольной группой и группой вмешательства (маски +/- гигиена рук).</p> <p>1 РКИ с участием семей: использование маски и дезинфицирующего средства для рук снижало вторичную передачу ИВДП/ГПЗ/лабораторно подтвержденного гриппа</p> <p>1 кластерное РКИ (в больнице) показало сниженную частоту клинических респираторных заболеваний при использовании респираторов N95, не проверенных на плотность прилегания, по сравнению с медицинскими масками.</p>	-	Ни в одном из исследований не была установлена убедительная взаимосвязь между использованием маски/респиратора и защитой от гриппа

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			<p>Наблюдательные исследования:</p> <p>8 из 9 исследований: маска и/или респиратор независимо связаны со снижением риска ТОРС.</p> <p>Комментарий. В наблюдательных исследованиях рассматривался ТОРС, а не грипп, так что результаты не могут быть применимы к гриппу</p>		
<p>Cowling и соавт. (2010)(14)</p> <p>Систематический обзор</p>	<p>Добровольцы, пациенты в учреждениях здравоохранения, люди в сообществах (амбулаторные пациенты, люди, проживающие в университетском общежитии)</p> <p>Нарративный анализ</p>	<p>Респираторы N95 и медицинские маски</p>	<p>н/п</p>	<p><i>1 экспериментальное исследование с участием добровольцев: при надетой во время кашля маске или респираторе на чашке Петри не обнаруживались вирусы гриппа по сравнению с отсутствием маски.</i></p> <p><i>В учреждениях здравоохранения:6 исследований.</i></p> <p>1 исследование (РКИ): отсутствие значимых</p>	<p>Имеются ограниченные доказательства того, что маски могут снизить инфекционность носящего их зараженного человека.</p> <p>Мало данных в пользу масок или респираторов для предотвращения собственного заражения.</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

				<p>различий между респираторами N95 и медицинскими масками</p> <p>3 исследования (1 РКИ, 2 поперечных исследования): маска не дает значимого защитного эффекта.</p> <p>1 исследование (поперечное): несоблюдение стандартных мер предосторожности во время процедур, сопряженных с высоким риском</p> <p>1 исследование (наблюдательное в 1918 г. в больнице «на открытом воздухе»): низкая летальность может быть связана с использованием естественной вентиляции и марлевых медицинских масок.</p> <p><i>В сообществе: 4 РКИ:</i></p> <p>Нет значимых различий в целом (но в одном исследовании обнаружено значимое отличие использования масок в сочетании с гигиеной рук, если это</p>	
--	--	--	--	---	--

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

				выполнялось в течение 36 часов после начала заболевания у индексного случая)	
--	--	--	--	--	--

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Smith и соавт. (2016)(105)</p> <p>Систематический обзор</p>	<p>Медицинские работники, использующие респираторы N95 или медицинские маски</p> <p>Мета-анализ 6 клинических исследований (3 РКИ, 2 исследования «случай-контроль», 1 когортное исследование).</p> <p>Также включены 23 исследования суррогатной экспозиции, не вошедшие в мета-анализ.</p>	<p>Сравнение респираторов и масок в отношении предупреждения лабораторно подтвержденной респираторной инфекции, ГПЗ и отсутствия на рабочем месте</p>	<p><i>Лабораторно подтвержденная респираторная инфекция:</i></p> <p>ОШ 0,89 (95%-й ДИ: 0,64–1,24), I² 0% (3 РКИ, n = 3556)</p> <p>ОШ 0,43 (95%-й ДИ: 0,03–6,41), I² н/д (1 когортное исследование, n = 43)</p> <p>ОШ 0,91 (95%-й ДИ: 0,25–3,36), I² 0% (2 исследования «случай-контроль», n = 509)</p> <p><i>Гриппоподобное заболевание:</i></p> <p>ОШ 0,51 (95%-й ДИ: 0,19–1,41), I² 18% (3 РКИ, n = 3556)</p> <p><i>Отсутствие на рабочем месте:</i></p> <p>ОШ 0,92 (95%-й ДИ: 0,57–1,50), I² н/д (1 РКИ, n = 446)</p>	<p>Значимые различия между респираторами и масками отсутствуют</p>	<p>В лабораторных условиях защитный эффект респираторов N95 был выше, чем у масок, однако недостаточно данных, чтобы однозначно определить, имеют ли респираторы преимущество перед масками в клинических условиях</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Социальное дистанцирование					
Rainwater-Lovett и соавт., 2014(12) Систематический обзор	Пожилые пациенты и сотрудники СДУ, или те и другие Мета-анализ 37 наблюдательных исследований, сообщающих о 60 вспышках	Снижение скорости распространения гриппоподобных заболеваний	Вспышки гриппа А: ОШ 1,35 (95%-й ДИ: 0,72--2,62) Вспышки гриппа А и В: ОШ 1,31 (95%-й ДИ: 0,78--2,18)	Незначимый Комментарий. Нефармацевтические вмешательства были нечетко определены и редко описывались подробно	Нет эффекта

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

C5 Резюме Кокрановского систематического обзора Jefferson и соавт., 2010(10) “Физические вмешательства, направленные на прерывание или уменьшение распространения респираторных вирусов” (не специфичные для гриппа или для СДУ)

Вмешательство	РКИ (n = 6)	Кластерное РКИ (n = 17)	Исследование “случай-контроль” (n = 9)	Проспективная когорта (n = 16)	Ретроспективная когорта (n = 6)	Исследование “до и после” (n = 13)
Частое мытье рук	-	3 исследования у детей - эффективно	ОШ 0,54 (95%-й ДИ: 0,44–0,67), I² 60%, p < 0,00001 (7 исследований, n = 2825)	2 исследования - эффект обнаружен 2 исследования - нет эффекта	-	1 исследование (призывники) – эффективно (больше 5 раз в сутки)
Мытье рук с использованием антисептика	-	2 исследования у детей: антисептик эффективнее, чем мыло 1 исследование у детей: антисептик = мыло	-	2 исследования: антисептик дает дополнительный эффект 1 исследование: нет разницы	-	-
Мытье рук и дезинфекция поверхностей	-	2 из 4 исследований у детей и семей – эффективно	-	-	-	1 школьное исследование – эффективно
Дезинфекция рук	3 исследования – эффективно	-	-	-	-	-
Полоскание горла йодом	1 исследование – эффективно	-	-	-	-	-

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Промывание носа	-	-	ОШ 0,30 (95%-й ДИ: 0,16–0,57), I² 0%, p = 0,00023 (2 исследования, n = 1225)	-	-	-
Салфетки с вирулицидным действием	-	1 исследование – слабый эффект 2 исследования – нет значимого эффекта	-	1 исследование – эффективно	-	-
Дезинфекция жилых помещений	-	-	ОШ 0,30 (95%-й ДИ: 0,23–0,39) 1 исследование	-	-	-
Защита для глаз (маска/очки)	-	-	ОШ 0,10 (95%-й ДИ: 0,05–0,17), I² 0%, p < 0,00001 (3 исследования, n = 2745)	-	-	-
Барьерные методы защиты (сочетание масок, перчаток, халатов)	-	-	ОШ 0,09 (95%-й ДИ: 0,02–0,25), I² 0%, p = 0,00051 (2 исследования, n = 369)	1 исследование: халаты в сочетании с масками не повышали эффективность мытья рук	-	3 исследования: эффективно в сочетании с изоляцией 1 исследование: халат и маска неэффективны при добавлении к изоляции 1 исследование: халат и перчатки эффективны в педиатрическом отделении

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Маска</p>	<p>1 исследование: медицинская маска неэффективна</p>	<p>1 исследование: добавление маски к мытью рук – нет эффекта</p> <p>1 исследование: маски P2 – нет эффекта</p> <p>1 исследование: добавление маски к мытью рук эффективно в течение 36 часов после начала заболевания</p> <p>1 исследование: добавление маски к мытью рук эффективно с 4-й по 6-ю неделю</p> <p>1 исследование: добавление маски к мытью рук – нет эффекта</p>	<p>ОШ 0,32 (95%-й ДИ: 0,26–0,39), I² 44%, p < 0,00001 (7 исследований, n = 3216)</p>	<p>3 исследования – маски эффективны</p>	<p>1 исследование: вред, связанный с ношением маски</p>	<p>1 исследование: эффективно в детской больнице</p>
<p>Респиратор N95</p>	<p>1 исследование: медицинские маски не менее эффективны, чем респираторы N95</p>	<p>-</p>	<p>ОШ 0,17 (95%-й ДИ: 0,07–0,43), I² 39%, p = 0,0002 (3 исследования, n = 817)</p>	<p>-</p>	<p>1 исследование: вред, связанный с ношением респиратора N95</p>	<p>-</p>
<p>Перчатки</p>	<p>-</p>	<p>-</p>	<p>ОШ 0,32 (95%-й ДИ: 0,23–0,45), I² 42% (6 исследований, n = 1836)</p>	<p>-</p>	<p>1 исследование: вред, связанный с ношением перчаток</p>	<p>-</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Халаты	-	-	ОШ 0,33 (95%-й ДИ: 0,24–0,45), I² 35%, p < 0,00001 (5 исследований, n = 1460)	-	1 исследование: вред, связанный с ношением халатов	1 исследование: в отделении неонатологии – нет дополнительного эффекта
Дистанцирование	-	-	-	1 исследование: нет эффекта (призывники) 2 исследования: распределение по когортам эффективно в больницах	1 исследование: распределение по когортам эффективно в педиатрическом отделении 1 исследование: распределение по когортам эффективно в сочетании с мытьем рук, и халаты эффективны в военном госпитале	6 исследований: эффективны изоляция и раннее распознавание заболевания
Карантин	-	-	-	1 исследование: эффективна изоляция близких контактов	1 исследование: эффективна изоляция близких контактов 1 исследование: скрининг на пограничных пропускных пунктах – незначимый слабый эффект	-

С6 Резюме систематических обзоров по оценке эффективности противовирусных препаратов для лечения гриппа

Ссылка	Популяция	Исход, вмешательства	Результаты и статистический анализ	Величина эффекта для ОШ и ОР	Польза
ЛЕЧЕНИЕ					
Снижение времени до облегчения симптомов					
<p>Jefferson и соавт. (2014)(23), Jefferson и соавт. (2014)(117), Heneghan и соавт. (2014)(118)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных исследований</p>	Ранее здоровые люди с гриппом	Снижение среднего промежутка времени до первого облегчения симптомов по сравнению с плацебо	<p>Осельтамивир: 16,8 ч (95%-й ДИ: 8,4–25,1 ч), I² 0%, p < 0,0001 (8 отчетов об исследованиях, n = 3954)</p> <p>Занамивир: 14,4 ч (95%-й ДИ: 9,4–19,4 ч), I² 9%, p < 0,00001 (13 отчетов об исследованиях, n = 5411)</p>	<p>Осельтамивир: Слабый эффект. 10%-ное снижение с 7 дней до 6,3 дня</p> <p>Занамивир: Слабый эффект. 10%-ное снижение с 6,6 дней до 6,0 дня</p>	Преимущество ингибиторов нейраминидазы по сравнению с плацебо

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Dobson и соавт. (2015)(109)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных плацебо-контролируемых РКИ, спонсируемых компанией Рош</p>	<p>Ранее здоровые люди с гриппом</p>	<p>Снижение медианы времени до первого облегчения симптомов по сравнению с плацебо</p>	<p>Осельтамивир:</p> <p>Все пациенты (популяция, в отношении которой имелось намерение применить вмешательство)</p> <p>17,8 часа (95%-й ДИ: 9,3–27,1 часа), $p < 0,0001$ (9 РКИ)</p> <p>Популяция пациентов, инфицированных гриппом (популяция, в отношении которой имелось намерение применить вмешательство)</p> <p>25,2 часа (95%-й ДИ: 16,0–36,2 часа)</p>	<p>Значимое сокращение времени до облегчения симптомов в группе, получавшей осельтамивир, по сравнению с плацебо: 15% для всех пациентов, 21% для инфицированных гриппом</p>	<p>Преимущество осельтамивира по сравнению с плацебо</p>
--	--------------------------------------	--	---	--	---

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Dobson и соавт. (2015)(109)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных плацебо-контролируемых РКИ, спонсируемых компанией Рош</p>	<p>Люди в возрасте ≥ 65 лет</p>	<p>Снижение медианы времени до первого облегчения симптомов по сравнению с плацебо</p>	<p>17,4 часа (95%-й ДИ: снижение 49,8 часа–повышение 15,6 часа), n = 596 (анализ в подгруппах в инфицированной популяции, в отношении которой имелось намерение применить вмешательство)</p>	<p>Отсутствие значимого сокращения времени до облегчения симптомов</p>	<p>Отсутствие значимой разницы между лечением осельтамивиром и плацебо у пожилых людей ≥ 65 лет</p>
--	---	--	--	--	---

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Hsu и соавт.(111)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ наблюдательных исследований</p>	<p>Все популяции с гриппом или гриппоподобным заболеванием</p>	<p>Сокращение продолжительности признаков и симптомов (стандартизированная средняя разница)</p>	<p>Осельтамивир:</p> <p>Сокращение на 33 часа (95%-й ДИ 21–45 часов), I² 89%, p < 0,00001 (6 исследований, n = 5842)</p> <p>Занамивир:</p> <p>Сокращение на 23 часа (95%-й ДИ 17–28 часов), I² 53%, p < 0,00001 (3 исследования, n = 770)</p>	<p>Значимое сокращение продолжительности симптомов и признаков при лечении осельтамивиром и занамивиром</p>	<p>Преимущество осельтамивира по сравнению с отсутствием лечения противовирусными препаратами</p> <p>Комментарий:</p> <p>Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, ОЧЕНЬ НИЗКОЕ</p> <p>Преимущество занамивира по сравнению с отсутствием лечения противовирусными препаратами</p> <p>Комментарий:</p> <p>Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, СРЕДНЕЕ</p>
---	--	---	---	---	---

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Burch и соавт. (2009)(110)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных РКИ (данные с сайтов компаний, из реестров исследований и контактов с производителями)</p>	<p>Люди с симптомами гриппа (здоровые взрослые и лица из групп повышенного риска, включая пожилых людей как в смешанных популяциях, так и в качестве отдельной популяции исследования)</p>	<p>Снижение медианы времени до первого облегчения симптомов по сравнению с плацебо (популяция, в отношении которой имелось намерение применить вмешательство [ИТТ])</p>	<p><i>Здоровые взрослые (ИТТ):</i></p> <p>Осельтамивир:</p> <p>Снижение на 13,3 часа (95%-й ДИ: 3,4–23,2 ч), I² 0%, p = 0,008 (4 РКИ, n = 1410)</p> <p>Занамивир:</p> <p>Снижение на 0,57 дня (95%-й ДИ: 3,4–23,2 дня), I² 38%, p = 0,02 (6 РКИ, n = 2701)</p> <p><i>Популяция пожилых людей:</i></p> <p>Осельтамивир:</p> <p>Снижение на 10 часов (95%-й ДИ: на 45 часов меньше–на 25 часов больше), I² н/д (только 1 исследование, n = РКИ, n = 736)</p> <p>Занамивир:</p> <p>Снижение на 1,13 дня (95%-й ДИ: на 2,9 дня меньше– 0,6 дня больше), I² 0%, p = 0,21 (5 РКИ, n = 475)</p>	<p>Здоровые взрослые:</p> <p>Значимое сокращение времени до облегчения симптомов в группе, получавшей осельтамивир и занамивир, по сравнению с плацебо</p> <p>Популяция пожилых людей:</p> <p>Отсутствие значимых различий между группами ИНа и группами плацебо</p>	<p>Преимущество осельтамивира и занамивира по сравнению с отсутствием лечения противовирусными препаратами у здоровых взрослых</p> <p>Пожилые люди:</p> <p>У пожилых людей в популяции ИТТ нет явных отличий между лечением осельтамивиром или занамивиром и его отсутствием</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Госпитализация					
<p>Jefferson и соавт. (2014)(23), Jefferson и соавт. (2014)(117), Heneghan и соавт. (2014)(118)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных РКИ</p>	<p>Ранее здоровые люди с гриппом, который в текущий момент не является тяжелым</p>	<p>Эффект в отношении частоты госпитализаций</p>	<p>Осельтамивир: OR 0,92 (95%-й ДИ: 0,57–1,50), I² 0%, p = 0,73 (7 отчетов об исследованиях, n = 3994)</p> <p>В исследованиях занамивира исходы не сообщались</p>	<p>Нет значимого эффекта</p>	<p>Осельтамивир не давал значимого эффекта в отношении частоты госпитализаций у ранее здоровых взрослых</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Dobson и соавт. (2015)(109)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных плацебо-контролируемых РКИ, спонсируемых компанией Рош</p>	<p>Ранее здоровые люди с гриппом, который в текущий момент не является тяжелым</p>	<p>Эффект в отношении частоты госпитализаций</p>	<p>Осельтамивир:</p> <p>Все пациенты (популяция, в отношении которой имелось намерение применить вмешательство)</p> <p>ОР 0,61 (95%-й ДИ: 0,36–1,03), p = 0,07 (8 исследований, n = 4270)</p> <p>Популяция пациентов, инфицированных гриппом (популяция, в отношении которой имелось намерение применить вмешательство):</p> <p>ОР 0,37 (95%-й ДИ: 0,17–0,81), p = 0,013 (6 исследований, n = 2374)</p>	<p>Отсутствует значимый эффект в отношении частоты госпитализаций у всех пациентов, но есть статистически значимый эффект у больных гриппом</p>	<p>Осельтамивир значимо снижает частоту госпитализаций у ранее здоровых взрослых, больных гриппом, однако людей, требующих госпитализации, очень мало, поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью</p>
--	--	--	--	---	---

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Hsu и соавт.(111)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ наблюдательных исследований</p>	<p>Все популяции с гриппом или гриппоподобным заболеванием</p>	<p>Частота госпитализаций у пациентов, получавших осельтамивир, по сравнению с отсутствием противовирусного лечения</p> <p>Частота госпитализаций у пациентов, получавших занамивир, по сравнению с отсутствием противовирусного лечения</p>	<p>Осельтамивир в сравнении с отсутствием противовирусного лечения: скорр. ОШ: 0,75 (95%-й ДИ: 0,66–0,89), I² 0%, p < 0,00001 (4 исследования, n = 150 710)</p> <p>Занамивир в сравнении с отсутствием противовирусного лечения:</p> <p>ОШ 0,66 (95%-й ДИ: 0,37–1,18), I² 0%, p = 0,16 (2 исследования, n = 4761)</p>	<p>Абсолютный эффект осельтамивира: на 3 госпитализации/1000 пациентов меньше (на 1–4 меньше) по сравнению с 12 госпитализациями/1000 пациентов при отсутствии противовирусного лечения</p> <p>Абсолютный эффект занамивира: на 3 госпитализации/1000 пациентов меньше (на 6 меньше–на 2 больше) по сравнению с 10 госпитализациями/1000 пациентов при отсутствии противовирусного лечения</p>	<p>Осельтамивир более эффективен, чем отсутствие лечения</p> <p>Комментарий:</p> <p>Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, НИЗКОЕ</p> <p>Нет значимых различий между лечением занамивиром и отсутствием противовирусного лечения</p> <p>Комментарий:</p> <p>Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, ОЧЕНЬ НИЗКОЕ</p>
---	--	--	---	--	--

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Burch и соавт. (2009)(110)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных РКИ (данные с сайтов компаний, из реестров исследований и контактов с производителями)</p>	<p>Люди с симптомами гриппа (здоровые взрослые и люди из групп риска)</p>	<p>Эффект в отношении частоты госпитализаций у людей, получавших осельтамивир или занамивир, по сравнению с отсутствием противовирусного лечения (популяция ИТТ)</p>	<p><i>Здоровые взрослые (ИТТ):</i></p> <p>Осельтамивир: ОШ 0,97 (95%-й ДИ: 0,33–2,90), I² 0%, p = 0,96 (3 РКИ, n = 2071)</p> <p>Занамивир: ОШ 1,37 (95%-й ДИ: 0,86–2,17) (1 исследование только у здоровых молодых мужчин, n = 588)</p> <p><i>Популяция пожилых людей:</i></p> <p>Осельтамивир: <i>Инфицированная</i> популяция ИТТ (нет данных по популяции ИТТ); ОШ 0,42 (95%-й ДИ: 0,11–1,60) (1 исследование, n = 477)</p> <p>Занамивир: Нет данных.</p>	<p>Лечение осельтамивиром или занамивиром не давало значимого эффекта в отношении частоты госпитализаций как у здоровых взрослых, так и пожилых людей</p>	<p>Отсутствие значимого эффекта как для осельтамивира, так и для занамивира (НО очень малое число событий)</p>

Осложнения со стороны нижних дыхательных путей					
<p>Jefferson и соавт. (2014)(23), Jefferson и соавт. (2014)(117), Heneghan и соавт. (2014)(118)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных РКИ</p>	<p>Ранее здоровые люди, у которых развилась тяжелая форма гриппа</p>	<p>Эффект в отношении неподтвержденных случаев пневмонии, о которых сообщали сами пациенты (исследования осельтамивира), либо самостоятельно сообщенных или рентгенологически подтвержденных случаев пневмонии (исследования занамивира)</p>	<p>Осельтамивир: Общий ОР 0,55 (95%-й ДИ: 0,33–0,90), I² 0%, p = 0,02 (8 исследований, n = 4452)</p> <p>Но при анализе в подгруппах двух отчетов об исследованиях (5 исследований), в которых использовали формы для сбора подробных диагностических данных или сообщали о рентгенологическом подтверждении пневмонии (в отличие от формы сбора данных по неспецифическим нежелательным явлениям или вторичным/сопутствующим заболеваниям), эффект был незначимым (ОР 0,69 (95%-й ДИ: 0,33–1,44), I² 0%, p = 0,32)</p> <p>Занамивир: ОР 0,90 (95%-й ДИ: 0,58–1,40), I² 0%, p = 0,65 (11 отчетов об исследованиях, n = 5876)</p>		<p>Нет убедительных доказательств того, что ИНа снижают риск пневмонии</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Dobson и соавт. (2015)(109)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных плацебо-контролируемых РКИ, спонсируемых компанией Рош</p>	<p>Ранее здоровые люди, у которых развилась тяжелая форма гриппа</p>	<p>Эффект в отношении пневмонии (включая случаи, о которых сообщали сами пациенты)</p>	<p>Осельтамивир:</p> <p>Все пациенты (популяция, в отношении которой имелось намерение применить вмешательство)</p> <p>ОР 0,56 (95%-й ДИ: 0,42–0,75), p = 0,001 (9 исследований, n = 2807)</p> <p>Популяция пациентов, инфицированных гриппом (популяция, в отношении которой имелось намерение применить вмешательство):</p> <p>ОР 0,62 (95%-й ДИ: 0,49–0,79), p = 0,0001 (9 исследований, n = 4202)</p>	<p>Значимое снижение риска развития пневмонии</p>	<p>Осельтамивир более эффективен, чем отсутствие лечения</p> <p>Комментарий. Включает случаи пневмонии, о которых сообщали сами пациенты, и в исследованиях не делалось различий между пневмонией, вызванной гриппом, и вторичной бактериальной пневмонией.</p>
--	--	--	--	---	--

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Hsu и соавт.(111)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ наблюдательных исследований</p>	<p>Все популяции с гриппом или гриппоподобным заболеванием</p>	<p>Пневмония у пациентов, получавших осельтамивир, по сравнению с отсутствием противовирусного лечения</p> <p>Респираторные осложнения у пациентов, получавших занамивир, по сравнению с отсутствием противовирусного лечения</p>	<p>Осельтамивир: Скорр. ОШ: 0,83 (95%-й ДИ: 0,59–1,16), I² 87%, p < 0,28 (3 исследования, n = 150 466)</p> <p>Занамивир: ОШ 1,17 (95%-й ДИ: 0,98–1,39), I² н/д, p = 0,09 (1 исследование, n = 4674)</p>	<p>Абсолютный эффект осельтамивира: на 4 случая пневмонии/1000 пациентов меньше (на 9 меньше–на 3 больше) по сравнению с 21 случаем пневмонии/1000 пациентов при отсутствии противовирусного лечения</p> <p>Абсолютный эффект осельтамивира: на 17 случаев респираторных осложнений/1000 пациентов больше (на 2 меньше–на 37 больше) по сравнению со 113 случаями респираторных осложнений/1000 пациентов при отсутствии противовирусного лечения</p>	<p>Как осельтамивир, так и занамивир не показал значимого эффекта</p> <p>Комментарий: Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, ОЧЕНЬ НИЗКОЕ</p> <p>Объединенные исследования отличались высокой гетерогенностью (I² = 87%)</p>
---	--	---	--	---	--

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Burch и соавт. (2009)(110)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных РКИ (данные с сайтов компаний, из реестров исследований и контактов с производителями)</p>	<p>Люди с симптомами гриппа (здоровые взрослые и люди из групп риска)</p>	<p>Эффект в отношении частоты развития пневмонии у людей, получавших осельтамивир или занамивир, по сравнению с отсутствием противовирусного лечения (популяция ИТТ)</p>	<p><i>Здоровые взрослые (ИТТ):</i></p> <p>Осельтамивир: ОШ 0,33 (95%-й ДИ: 0,03–3,21), I² 0%, p = 0,34 (2 РКИ, n = 789)</p> <p>Занамивир: ОШ 1,36 (95%-й ДИ: 0,63–2,93) (1 исследование только у здоровых молодых мужчин, n = 588)</p> <p><i>Популяция пожилых людей (ИТТ):</i></p> <p>Осельтамивир: ОШ 0,95 (95%-й ДИ: 0,29–3,15), только 1 исследование, n = 477</p> <p>Занамивир: ОШ 0,87 (95%-й ДИ: 0,17–4,38), только 1 исследование, n = 358</p>	<p>Лечение осельтамивиром или занамивиром не давало значимого эффекта в отношении частоты развития пневмонии у здоровых взрослых</p>	<p>Отсутствие значимого эффекта как для осельтамивира, так и для занамивира (НО очень малое число событий)</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Смертность					
<p>Muthuri и соавт. (2014)(22)</p> <p>Мета-анализ индивидуальных данных участников</p>	<p>29 234 пациента, госпитализированных с лабораторно подтвержденным или клинически диагностированным гриппом А H1N1pdm09</p>	<p>Риск смерти у госпитализированных пациентов, получавших лечение ИНа в любой момент времени, по сравнению с отсутствием лечения. Скорректированное ОШ (скорр. ОШ) после поправки на использование стероидов и антибиотиков и индекс склонности к лечению</p>	<p>Любой возраст: скорр. ОШ 0,81 (95%-й ДИ: 0,70–0,93), p = 0,002</p> <p>Подтвержденный грипп: скорр. ОШ 0,82 (95%-й ДИ: 0,70–0,95), p = 0,01</p> <p>Взрослые: скорр. ОШ 0,75 (95%-й ДИ: 0,64–0,87), p < 0,001</p> <p>Лечение ИНа начато > 48 часов после появления симптомов: скорр. ОШ 1,20 (95%-й ДИ: 0,93–1,54), p = 0,15</p>	<p>Значимое снижение смертности у взрослых, если лечение ИНа начато в течение 48 часов после начала заболевания</p>	<p>Преимущество ИНа в течение 48 часов после появления симптомов</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Hsu и соавт.(111)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ наблюдательных исследований</p>	<p>Все популяции с гриппом или гриппоподобным заболеванием</p>	<p>Смертность пациентов, получавших осельтамивир, по сравнению с отсутствием противовирусного лечения</p> <p>Смертность пациентов, получавших осельтамивир, по сравнению с отсутствием противовирусного лечения</p>	<p>Осельтамивир: Скорр. ОШ: 0,23 (95%-й ДИ: 0,13–0,43), I² 0%, p < 0,00001 (3 исследования, n = 681)</p> <p>Занамивир: ОШ 0,47 (95%-й ДИ: 0,02–8,97), I² н/д, n = 87 (1 исследование, n = 87)</p>	<p>Абсолютный эффект осельтамивира: на 172 летальных исхода/1000 пациентов меньше (на 120–201 меньше) по сравнению с 240 летальными исходами/1000 пациентов при отсутствии противовирусного лечения</p> <p>Абсолютный эффект занамивира: на 35 летальных исходов/1000 пациентов меньше (на 66 меньше–на 326 больше) по сравнению с 68 летальными исходами/1000 пациентов при отсутствии противовирусного лечения</p>	<p>Осельтамивир более эффективен, чем отсутствие противовирусного лечения</p> <p>Комментарий: Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, НИЗКОЕ</p> <p>Занамивир не показал никакого эффекта по сравнению с отсутствием противовирусного лечения</p> <p>Комментарий: Качество доказательств (GRADE), по оценке авторов, ОЧЕНЬ НИЗКОЕ</p> <p>Очень маленькое исследование</p>

Побочные эффекты					
<p>Jefferson и соавт. (2014)(23), Jefferson и соавт. (2014)(117), Heneghan и соавт. (2014)(118)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных РКИ</p>	<p>Все субъекты исследований</p>	<p>Побочные эффекты</p>	<p>Осельтамивир:</p> <p>Тошнота: ОР 1,57 (95%-й ДИ: 1,14–2,15)</p> <p>Рвота: ОР 2,49 (95%-й ДИ: 1,75–3,38)</p> <p>Диарея: ОР 0,67 (95%-й ДИ: 0,25–0,97)</p> <p>Общие нежелательные явления со стороны сердца ОР 0,49 (95%-й ДИ: 0,25–0,97)</p> <p>Отсутствие значимого повышения общего риска нежелательных явлений – психических расстройств, – но в 2 исследованиях отмечен дозозависимый эффект.</p> <p>Занамивир:</p> <p>Риск зарегистрированных нежелательных явлений: ОР 0,86 (95%-й ДИ: 0,49–</p>	<p>Тошнота: Число пациентов, необходимое для выявления неблагоприятного исхода (NNTH = 28)</p> <p>Рвота: NNTH = 22</p>	<p>Осельтамивир:</p> <p>Повышенный риск тошноты и рвоты.</p> <p>Сниженный риск диареи и общих явлений со стороны сердца</p> <p>Занамивир:</p> <p>В целом отсутствует значимое повышение риска зарегистрированных нежелательных явлений.</p> <p>Сниженный риск тошноты и рвоты.</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			1,50) Тошнота и рвота: ОР 0,60 (95%-й ДИ: 0,39–0,94) Диарея: ОР 0,87 (95%-й ДИ: 0,66–1,14)		
Dobson и соавт. (2015)(109) Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных плацебо-контролируемых РКИ, спонсируемых компанией Рош	Все субъекты исследований	Побочные эффекты	Осельтамивир: Тошнота: ОР 1,60 (95%-й ДИ: 1,29–1,99) Рвота: ОР 2,42 (95%-й ДИ: 1,83–3,23) Диарея: ОР 0,75 (95%-й ДИ: 0,6–0,95) Нарушения со стороны сердца: ОР 0,49 (95%-й ДИ: 0,25–0,98) Нет значимого эффекта в отношении неврологических или психических нарушений.		Лечение осельтамивиром было связано с повышенным риском тошноты и рвоты по сравнению с плацебо Сниженный риск диареи и явлений со стороны сердца

С7 Резюме систематических обзоров по применению ИНа для профилактики гриппа

Ссылка	Популяция	Исход, вмешательства	Результаты и статистический анализ	Величина эффекта для ОШ и ОР	Польза
ПРОФИЛАКТИКА					
<p>Jefferson и соавт. (2014)(23), Jefferson и соавт. (2014)(117), Heneghan и соавт. (2014)(118)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных РКИ</p>	<p>Все субъекты исследований (взрослые и дети). Ограниченное число исследований включало пожилых людей из СДУ.</p>	<p>Снижение числа случаев симптоматического гриппа у людей, получавших профилактическое лечение осельтамивиром или занамивиром, по сравнению с плацебо</p>	<p>Осельтамивир:</p> <p><i>У отдельных лиц:</i></p> <p>ОР 0,45 (95%-й ДИ: 0,30–0,67), I² 0%, p = 0,00009 (3 отчета об исследованиях, n = 2479)</p> <p><i>В семьях:</i></p> <p>ОР 0,20 (95%-й ДИ: 0,09–0,44), I² н/д, p = 0,00007 (только 1 исследование, n = 405)</p> <p>Занамивир:</p> <p><i>У отдельных лиц:</i></p> <p>ОР 0,39 (95%-й ДИ: 0,22–0,70), I² 45%, p = 0,0015 (4 исследования, n = 5275)</p> <p><i>Постконтактная профилактика в семьях или среди близких контактов индексного случая:</i></p> <p>ОР 0,33 (955 ДИ: 0,18–0,58), I² 40%, p = 0,00013 (5</p>	<p>Число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы получить благоприятный исход (NNTB) = 33 (26–55)</p> <p>NNTB = 7 (6–11)</p> <p>NNTB = 51 (40–103)</p> <p>NNTB = 7 (6–9)</p>	<p>Профилактика осельтамивиром или занамивиром эффективнее плацебо предупреждает грипп с клиническими симптомами у отдельных лиц или в семьях.</p>

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			исследований, n = 1525)		
Okoli и соавт. (2014)(24) Систематический обзор и мета-анализ исследований по изучению передачи инфекции между отдельными лицами и в семьях (РКИ и наблюдательные исследования)	Лица любого возраста с лабораторно подтвержденным гриппом (сезонным, пандемическим или птичьим) или ГПЗ, или люди, находившиеся с ними в тесном контакте.	Эффект осельтамивира, занамивира или ланинамивира (до или после контакта) по сравнению с отсутствием лечения, плацебо или имитационным противовирусным лечением в отношении передачи инфекции в сообществе (эпидемиологически связанные случаи в учреждениях, <i>исключая больницы, дома-интернаты, дома престарелых, школы-интернаты, места содержания под стражей</i>)	Осельтамивир: <i>У отдельных лиц (лабораторно подтвержденный грипп):</i> ОШ 0,11 (95%-й ДИ: 0,06–0,20), I ² 59%, p < 0,001 (8 исследований – РКИ и наблюдательных) <i>В семьях (лабораторно подтвержденный грипп):</i> ОШ 0,23 (95%-й ДИ: 0,09–0,59), I ² 39%, p < 0,002 (2 исследования) Занамивир: <i>У отдельных лиц (лабораторно подтвержденный грипп):</i> ОШ 0,23 (95%-й ДИ: 0,16–0,35), I ² 0%, p < 0,001 (4 исследования) <i>В семьях (лабораторно подтвержденный грипп):</i> ОШ 0,18 (95%-й ДИ: 0,10–0,31), I ² 0%, p < 0,001 (2 исследования)	И осельтамивир, и занамивир эффективны для профилактики у отдельных лиц и семей вне зависимости от способа использования (до или после контакта)	Преимущество профилактики осельтамивиром или занамивиром по сравнению с плацебо или отсутствием противовирусной профилактики.
Jackson и соавт.(119)	Дети, взрослые и пожилые люди,	Снижение риска лабораторно	<i>Осельтамивир (сезонная</i>	Осельтамивир эффективно	Осельтамивир и занамивир более

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

<p>Систематический обзор</p>	<p>получающие сезонную профилактику или постконтактную профилактику осельтамивиром, занамивиром или амантадином по сравнению с теми, кто получает плацебо или не получает профилактику.</p> <p>(Включает 3 исследования с участием пожилых людей из группы риска, живущих в СДУ)</p>	<p>подтвержденного гриппа с клиническими симптомами</p>	<p><i>профилактика):</i></p> <p>Здоровые взрослые: ОР 0,24 (95%-й ДИ: 0,09-0,54) (объединенная оценка данных из двух исследований, совмещенных в одной публикации, n = 1039)</p> <p>Живущие в домах престарелых ослабленные пожилые люди, получающие сезонную профилактику(113): ОР 0,08 (95%-й ДИ: 0,01–0,63), 1 исследование, n = 548</p> <p><i>Осельтамивир (постконтактная профилактика в семьях смешанного состава):</i></p> <p>ОР 0,19 (95%-й ДИ: 0,08–0,45), 2 исследование, n = 812</p> <p><i>Занамивир (сезонная профилактика):</i></p> <p>Здоровые взрослые: ОР 0,32 (95%-й ДИ: 0,17–0,63), 1 исследование, n = 1107</p> <p>Возраст ≥65 лет: ОР 0,20</p>	<p>предупреждает лабораторно подтвержденный грипп при использовании для сезонной профилактики у здоровых взрослых и пожилых людей из группы риска, а также для постконтактной профилактики в семьях.</p> <p>Занамивир эффективен для сезонной профилактики у здоровых взрослых и постконтактной профилактики в семьях смешанного состава.</p> <p>Сезонная и постконтактная профилактика у пожилых людей из группы риска дает незначимый защитный эффект</p>	<p>эффективны, чем плацебо или отсутствие профилактики у здоровых взрослых, но доказательства их эффективности у пожилых людей из группы риска ограничены</p>
------------------------------	--	---	--	---	---

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

			<p>(95%-й ДИ: 0,02–1,72) (анализ в подгруппах 1 исследования у взрослых и подростков из группы риска, n = 1896)(114)</p> <p><i>Занамивир (постконтактная профилактика в семьях смешанного состава):</i></p> <p>ОР 0,21 (95%-й ДИ: 0,13–0,33), 3 исследования, n = 2416</p> <p>Пожилые люди в учреждениях длительного ухода: ОР 0,68 (95%-й ДИ: 0,33–1,27), 1 исследование(25), n = 494</p>		

Профилактика и контроль вспышек сезонного гриппа в учреждениях длительного ухода

Побочные эффекты					
<p>Jefferson и соавт. (2014)(23), Jefferson и соавт. (2014)(117), Heneghan и соавт. (2014)(118)</p> <p>Систематический обзор и мета-анализ опубликованных и неопубликованных РКИ</p>	<p>Все субъекты исследований (взрослые и дети). Ограниченное число исследований включало пожилых людей из СДУ.</p>	<p>Побочные эффекты</p>	<p>Осельтамивир:</p> <p>Головная боль: ОР 1,18 (95 ДИ: 1,05–1,33), I² 0%, p = 0,005 (4 исследования, n = 3 434)</p> <p>Тошнота: ОР 1,96 (95%-й ДИ: 1,20–3,20), I² 49%, p = 0,007 (4 исследования, n = 3434)</p> <p>Психические расстройства: ОР 1,80 (95%-й ДИ: 1,05–3,08), I² 0%, p = 0,03 (4 исследования, n = 3434)</p> <p>Занамивир:</p> <p>В исследованиях по изучению профилактики занамивиром не отмечено значимого увеличения числа нежелательных явлений, в том числе психических расстройств и нарушений со стороны почек, в ходе лечения</p>		<p>Осельтамивир:</p> <p>Повышенный риск головной боли, тошноты и психических расстройств.</p> <p>Занамивир:</p> <p>Риск зарегистрированных нежелательных явлений не повышен.</p>

Ссылки

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *Bmj*. 2008;336(7650):924-6.
2. Yassi A., Bryce E., Moore D., Janssen R., R. C, Bartlett K., et al. Protecting the Faces of Health Care Workers: Knowledge Gaps and Research Priorities for Effective Protection Against Occupationally Acquired Respiratory Infectious Diseases. . Report to Change Foundation, March 2004.
3. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. Geneva: WHO 2013. 2013 [Available from: http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf?ua=1.
4. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Influenza case definitions Stockholm: ECDC [Available from: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/influenza/surveillance/Pages/influenza_case_definitions.aspx.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Influenza Outbreak Management in Long-Term Care Facilities [Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/ltc-facility-guidance.htm>.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention strategies for seasonal influenza in healthcare settings [Available from: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/healthcaresettings.htm>.
7. Smith PW, Bennett G, Bradley S, Drinka P, Lautenbach E, Marx J, et al. SHEA/APIC guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility. *Infection control and hospital epidemiology*. 2008;29(9):785-814.
8. Zayas G, Chiang MC, Wong E, MacDonald F, Lange CF, Senthilselvan A, et al. Effectiveness of cough etiquette maneuvers in disrupting the chain of transmission of infectious respiratory diseases. *BMC public health*. 2013;13:811.
9. Tang JW, Nicolle AD, Pantelic J, Jiang M, Sekhr C, Cheong DK, et al. Qualitative real-time schlieren and shadowgraph imaging of human exhaled airflows: an aid to aerosol infection control. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e21392.
10. Jefferson T, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1):Cd006207.
11. Wong VW, Cowling BJ, Aiello AE. Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2014;142(5):922-32.
12. Rainwater-Lovett K, Chun K, Lessler J. Influenza outbreak control practices and the effectiveness of interventions in long-term care facilities: A systematic review. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2014;8(1):74-82.
13. bin-Reza F, Lopez Chavarrias V, Nicoll A, Chamberland ME. The use of masks and respirators to prevent transmission of influenza: a systematic review of the scientific evidence. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2012;6(4):257-67.

14. Cowling BJ, Zhou Y, Ip DK, Leung GM, Aiello AE. Face masks to prevent transmission of influenza virus: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2010;138(4):449-56.
15. Otter JA, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg SD, Weber DJ. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *The Journal of hospital infection.* 2016;92(3):235-50.
16. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS ONE.* 2012;7(4):e35797.
17. Greatorex JS, Page RF, Curran MD, Digard P, Enstone JE, Wreghitt T, et al. Effectiveness of common household cleaning agents in reducing the viability of human influenza A/H1N1. *PLoS ONE.* 2010;5(2):e8987.
18. Brankston G, Gitterman L, Hirji Z, Lemieux C, Gardam M. Transmission of influenza A in human beings. *The Lancet Infectious Diseases.* 2007;7(4):257-65.
19. Killingley B, Greatorex J, Digard P, Wise H, Garcia F, Varsani H, et al. The environmental deposition of influenza virus from patients infected with influenza A(H1N1)pdm09: Implications for infection prevention and control. *Journal of infection and public health.* 2015.
20. Wellcome Trust, Academy of Medical Sciences. Use of neuraminidase inhibitors in influenza. October 2015 [Available from: http://www.wellcome.ac.uk/stellent/groups/corporatesite/@policy_communications/documents/w eb_document/wtp059874.pdf].
21. Penttinen P, Catchpole M. ECDC expert opinion on efficacy and effectiveness of neuraminidase inhibitors published for public consultation. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016.
22. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, 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. *The Lancet Respiratory medicine.* 2014;2(5):395-404.
23. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014(4):Cd008965.
24. Okoli GN, Otete HE, Beck CR, Nguyen-Van-Tam JS. Use of neuraminidase inhibitors for rapid containment of influenza: a systematic review and meta-analysis of individual and household transmission studies. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e113633.
25. Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA, Rubinstein E, Balciuniene L, Stikleryte A, et al. Inhaled zanamivir versus placebo for the prevention of influenza outbreaks in an unvaccinated long-term care population. *J Am Med Dir Assoc.* 2005;6(6):367-74.
26. European Medicines Agency. Summary of product characteristics (oseltamivir). Annex 1. 2015 [Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000402/WC500033106.pdf].
27. European Medicines Agency. Summary of product characteristics (ebilfumin). Annex 1. 2014 [Available from: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003717/WC500168007.pdf].
28. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Summary of product characteristics (zanamivir) UK. 2014 [Available from: www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1444368269542.pdf].

29. Communicable Disease Network Australia. Guidelines for the prevention and control of influenza outbreaks in residential care facilities for Public Health units in Australia. Interpandemic influenza working group. Communicable disease Network Australia 2009 [Available from: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cdna-flu-guidelines.htm>].
30. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European long-term care facilities. Apr-May 2013. Stockholm: ECDC; 2014.
31. Pop-Vicas A, Gravenstein S. Influenza in the elderly: a mini-review. *Gerontology*. 2011;57(5):397-404.
32. Strausbaugh LJ, Sukumar SR, Joseph CL. Infectious disease outbreaks in nursing homes: an unappreciated hazard for frail elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2003;36(7):870-6.
33. 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;347:f5061.
34. Всемирная организация здравоохранения. Всемирный доклад о старении и здоровье. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения ; 2015.
35. Utsumi M, Makimoto K, Quroshi N, Ashida N. Types of infectious outbreaks and their impact in elderly care facilities: a review of the literature. *Age Ageing*. 2010;39(3):299-305.
36. Read CA, Mohsen A, Nguyen-Van-Tam JS, McKendrick M, Kudesia G. Outbreaks of influenza A in nursing homes in Sheffield during the 1997-1998 season: implications for diagnosis and control. *J Public Health Med*. 2000;22(1):116-20.
37. Ellis SE, Coffey CS, Mitchel EF, Jr., Dittus RS, Griffin MR. Influenza- and respiratory syncytial virus-associated morbidity and mortality in the nursing home population. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(6):761-7.
38. van der Sande MAB, Ruijs WLM, Meijer A, Cools HJM, van der Plas SM. Use of oseltamivir in Dutch nursing homes during the 2004-2005 influenza season. *Vaccine*. 2006;24(44-46):6664-9.
39. Kohn MA, Farley TA, Sundin D, Tapia R, McFarland LM, Arden NH. Three summertime outbreaks of influenza type A. *J Infect Dis*. 1995;172(1):246-9.
40. Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaître M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. *Am J Epidemiol*. 2008;167(7):775-85.
41. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *The Lancet Infectious diseases*. 2009;9(5):291-300.
42. Vink MA, Bootsma MC, Wallinga J. Serial intervals of respiratory infectious diseases: a systematic review and analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;180(9):865-75.
43. Bell D, Nicoll A, Fukuda K, Horby P, Monto A, Hayden F, et al. Non-pharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):81-7.
44. Lau LL, Ip DK, Nishiura H, Fang VJ, Chan KH, Peiris JS, et al. Heterogeneity in viral shedding among individuals with medically attended influenza A virus infection. *J Infect Dis*. 2013;207(8):1281-5.
45. Tsang TK, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Leung GM, et al. Influenza A Virus Shedding and Infectivity in Households. *J Infect Dis*. 2015;212(9):1420-8.

46. Suess T, Renschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Heider A, Milde J, et al. Comparison of shedding characteristics of seasonal influenza virus (sub)types and influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007-2011. *PLoS ONE*. 2012;7(12):e51653.
47. Ip DK, Lau LL, Chan KH, Fang VJ, Leung GM, Peiris MJ, et al. The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. *Clin Infect Dis*. 2016;62(4):431-7.
48. Loeb M, Singh PK, Fox J, Russell ML, Pabbaraju K, Zarra D, et al. Longitudinal study of influenza molecular viral shedding in Hutterite communities. *J Infect Dis*. 2012;206(7):1078-84.
49. Cowling BJ, Chan KH, Peiris JS, Riley S, Leung GM. Viral shedding, clinical history and transmission of influenza. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. 2013;19 Suppl 4:19-23.
50. Frank AL, Taber LH, Wells CR, Wells JM, Glezen WP, Paredes A. Patterns of shedding of myxoviruses and paramyxoviruses in children. *J Infect Dis*. 1981;144(5):433-41.
51. Hall CB, Douglas RG, Jr., Geiman JM, Meagher MP. Viral shedding patterns of children with influenza B infection. *J Infect Dis*. 1979;140(4):610-3.
52. Lee N, Chan PK, Hui DS, Rainer TH, Wong E, Choi KW, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009;200(4):492-500.
53. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2014;58(2):214-24.
54. Boivin G, Goyette N, Bernatchez H. Prolonged excretion of amantadine-resistant influenza A virus quasi species after cessation of antiviral therapy in an immunocompromised patient. *Clin Infect Dis*. 2002;34(5):E23-5.
55. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis*. 1995;172(5):1352-5.
56. Leung NH, Xu C, Ip DK, Cowling BJ. Review Article: The Fraction of Influenza Virus Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review and Meta-analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2015;26(6):862-72.
57. Lau LL, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Lau EH, Lipsitch M, et al. Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis*. 2010;201(10):1509-16.
58. Patrozou E, Mermel LA. Does influenza transmission occur from asymptomatic infection or prior to symptom onset? *Public Health Rep*. 2009;124(2):193-6.
59. Gralton J, Tovey E, McLaws ML, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *The Journal of infection*. 2011;62(1):1-13.
60. Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *Journal of the Royal Society, Interface / the Royal Society*. 2009;6 Suppl 6:S783-90.
61. Milton DK, Fabian MP, Cowling BJ, Grantham ML, McDevitt JJ. Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS pathogens*. 2013;9(3):e1003205.
62. Fabian P, McDevitt JJ, DeHaan WH, Fung RO, Cowling BJ, Chan KH, et al. Influenza virus in human exhaled breath: an observational study. *PLoS ONE*. 2008;3(7):e2691.

63. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Thewlis RE, Martin SB, Othumpangat S, et al. Viable influenza A virus in airborne particles from human coughs. *Journal of occupational and environmental hygiene*. 2015;12(2):107-13.
64. Bischoff WE, Swett K, Leng I, Peters TR. Exposure to influenza virus aerosols during routine patient care. *Journal of Infectious Diseases*. 2013;207(7):1037-46.
65. Seto WH. Airborne transmission and precautions: facts and myths. *The Journal of hospital infection*. 2015;89(4):225-8.
66. Simmerman JM, Suntarattiwong P, Levy J, Gibbons RV, Cruz C, Shaman J, et al. Influenza virus contamination of common household surfaces during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Bangkok, Thailand: implications for contact transmission. *Clin Infect Dis*. 2010;51(9):1053-61.
67. Mukherjee DV, Cohen B, Bovino ME, Desai S, Whittier S, Larson EL. Survival of influenza virus on hands and fomites in community and laboratory settings. *Am J Infect Control*. 2012;40(7):590-4.
68. Eibach D, Casalegno JS, Bouscambert M, Benet T, Regis C, Comte B, et al. Routes of transmission during a nosocomial influenza A(H3N2) outbreak among geriatric patients and healthcare workers. *The Journal of hospital infection*. 2014;86(3):188-93.
69. Pagani L, Thomas Y, Huttner B, Sauvan V, Notaridis G, Kaiser L, et al. Transmission and effect of multiple clusters of seasonal influenza in a Swiss geriatric hospital. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(4):739-44.
70. Oguma T, Saito R, Masaki H, Hoshino K, Zaraket H, Suzuki Y, et al. Molecular characteristics of outbreaks of nosocomial infection with influenza A/H3N2 virus variants. *Infection control and hospital epidemiology*. 2011;32(3):267-75.
71. Read JM, Edmunds WJ, Riley S, Lessler J, Cummings DA. Close encounters of the infectious kind: methods to measure social mixing behaviour. *Epidemiol Infect*. 2012;140(12):2117-30.
72. Vanhems P, Barrat A, Cattuto C, Pinton JF, Khanafer N, Regis C, et al. Estimating potential infection transmission routes in hospital wards using wearable proximity sensors.[Erratum appears in *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/annotation/b20d3cec-62b7-44ec-9150-8a06a9b30a9b]. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e73970.
73. Voirin N, Payet C, Barrat A, Cattuto C, Khanafer N, Regis C, et al. Combining high-resolution contact data with virological data to investigate influenza transmission in a tertiary care hospital. *Infection control and hospital epidemiology*. 2015;36(3):254-60.
74. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, Lam PP, Tong A, Wormsbecker A, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2011;6(10):e26239.
75. Elder AG, O'Donnell B, McCrudden EA, Symington IS, Carman WF. Incidence and recall of influenza in a cohort of Glasgow healthcare workers during the 1993-4 epidemic: results of serum testing and questionnaire. *Bmj*. 1996;313(7067):1241-2.
76. Jena AB, Baldwin DC, Jr., Daugherty SR, Meltzer DO, Arora VM. Presenteeism among resident physicians. *Jama*. 2010;304(11):1166-8.
77. Weingarten S, Riedinger M, Bolton LB, Miles P, Ault M. Barriers to influenza vaccine acceptance. A survey of physicians and nurses. *Am J Infect Control*. 1989;17(4):202-7.
78. Aronsson G, Gustafsson K, Dallner M. Sick but yet at work. An empirical study of sickness presenteeism. *Journal of epidemiology and community health*. 2000;54(7):502-9.

79. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health Section of the Secretariat of the League of Nations. 2012;87(47):461-76.
80. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(2):Cd004876.
81. Chan TC, Fan-Ngai Hung I, Ka-Hay Luk J, Chu LW, Hon-Wai Chan F. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(3):226.e1-6.
82. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious diseases. 2012;12(1):36-44.
83. Baxter R, Lee J, Fireman B. Evidence of bias in studies of influenza vaccine effectiveness in elderly patients. J Infect Dis. 2010;201(2):186-9.
84. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. The Cochrane database of systematic reviews. 2016(6):Cd005187.
85. Hayward AC, Harling R, Wetten S, Johnson AM, Munro S, Smedley J, et al. Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial. [Bmj. 2006;333\(7581\):1241.](#)
86. Oshitani H, Saito R, Seki N, Tanabe N, Yamazaki O, Hayashi S, et al. Influenza vaccination levels and influenza-like illness in long-term-care facilities for elderly people in Niigata, Japan, during an influenza A (H3N2) epidemic. Infection control and hospital epidemiology. 2000;21(11):728-30.
87. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(2):Cd005187.
88. Ahmed F, Lindley MC, Allred N, Weinbaum CM, Grohskopf L. Effect of influenza vaccination of healthcare personnel on morbidity and mortality among patients: systematic review and grading of evidence. Clin Infect Dis. 2014;58(1):50-7.
89. Michiels B, Govaerts F, Remmen R, Vermeire E, Coenen S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. Vaccine. 2011;29(49):9159-70.
90. Dolan GP, Harris RC, Clarkson M, Sokal R, Morgan G, Mukaigawara M, et al. Vaccination of health care workers to protect patients at increased risk for acute respiratory disease. Emerg Infect Dis. 2012;18(8):1225-34.
91. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(3):Cd001269.
92. Wilde JA, McMillan JA, Serwint J, Butta J, O'Riordan MA, Steinhoff MC. Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial. Jama. 1999;281(10):908-13.
93. Ng AN, Lai CK. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review. The Journal of hospital infection. 2011;79(4):279-86.
94. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination in Europe - Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2012-2013 influenza season. Stockholm: ECDC; 2015.

95. Burls A, Jordan R, Barton P, Olowokure B, Wake B, Albon E, et al. Vaccinating healthcare workers against influenza to protect the vulnerable--is it a good use of healthcare resources? A systematic review of the evidence and an economic evaluation. *Vaccine*. 2006;24(19):4212-21.
96. Gilchrist SA, Nanni A, Levine O. Benefits and effectiveness of administering pneumococcal polysaccharide vaccine with seasonal influenza vaccine: an approach for policymakers. *American journal of public health*. 2012;102(4):596-605.
97. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;1:Cd000422.
98. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *The New England journal of medicine*. 2015;372(12):1114-25.
99. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine*. 1999;17 Suppl 1:S91-3.
100. Christenson B, Hedlund J, Lundbergh P, Ortqvist A. Additive preventive effect of influenza and pneumococcal vaccines in elderly persons. *The European respiratory journal*. 2004;23(3):363-8.
101. Chan TC, Hung IF, Luk JK, Shea YF, Chan FH, Woo PC, et al. Prevention of mortality and pneumonia among nursing home older adults by dual pneumococcal and seasonal influenza vaccination during a pandemic caused by novel pandemic influenza A (H1N1). *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(8):698-703.
102. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B, et al. Interventions for the interruption or reduction of the spread of respiratory viruses. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(4):Cd006207.
103. French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016.
104. Larson EL, Ferng YH, Wong-McLoughlin J, Wang S, Haber M, Morse SS. Impact of non-pharmaceutical interventions on URIs and influenza in crowded, urban households. *Public Health Rep*. 2010;125(2):178-91.
105. Smith JD, MacDougall CC, Johnstone J, Copes RA, Schwartz B, Garber GE. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks in protecting health care workers from acute respiratory infection: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2016.
106. Makison Booth C, Clayton M, Crook B, Gawn JM. Effectiveness of surgical masks against influenza bioaerosols. *The Journal of hospital infection*. 2013;84(1):22-6.
107. Aiello AE, Coulborn RM, Perez V, Larson EL. Effect of hand hygiene on infectious disease risk in the community setting: a meta-analysis. *American journal of public health*. 2008;98(8):1372-81.
108. Rabie T, Curtis V. Handwashing and risk of respiratory infections: a quantitative systematic review. *Tropical medicine & international health : TM & IH*. 2006;11(3):258-67.
109. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2015;385(9979):1729-37.
110. Burch J, Paulden M, Conti S, Stock C, Corbett M, Welton NJ, et al. Antiviral drugs for the treatment of influenza: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13(58):1-265, iii-iv.

111. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2012;156(7):512-24.
112. Santesso N, Hsu J, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for influenza: a summary of a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013;7 Suppl 2:76-81.
113. Peters PH, Jr., Gravenstein S, Norwood P, De Bock V, Van Couter A, Gibbens M, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(8):1025-31.
114. LaForce C, Man CY, Henderson FW, McElhaney JE, Hampel FC, Jr., Bettis R, et al. Efficacy and safety of inhaled zanamivir in the prevention of influenza in community-dwelling, high-risk adult and adolescent subjects: a 28-day, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics*. 2007;29(8):1579-90; discussion 7-8.
115. Jefferson T, Rivetti D, Rivetti A, Rudin M, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *Lancet*. 2005;366(9492):1165-74.
116. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;7:Cd005187.
117. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Spencer EA, Onakpoya I, Heneghan CJ. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *Bmj*. 2014;348:g2545.
118. Heneghan CJ, Onakpoya I, Thompson M, Spencer EA, Jones M, Jefferson T. Zanamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. *Bmj*. 2014;348:g2547.
119. Jackson RJ, Cooper KL, Tappenden P, Rees A, Simpson EL, Read RC, et al. Oseltamivir, zanamivir and amantadine in the prevention of influenza: a systematic review. *The Journal of infection*. 2011;62(1):14-25.

Европейское региональное бюро ВОЗ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) является специализированным учреждением Организации Объединенных Наций, созданным в 1948 году и несущим основную ответственность за международное и общественное здравоохранение. Европейское региональное бюро ВОЗ является одним из шести региональных бюро в мире, каждое из которых имеет свою собственную программу, ориентированную на конкретные санитарно-гигиенические условия в тех странах, которые оно обслуживает.

Государства-члены

Австрия	Исландия	Сан-Марино
Азербайджан	Испания	Сербия
Албания	Италия	Словакия
Андорра	Казахстан	Словения
Армения	Кипр	Соединенное Королевство
Беларусь	Кыргызстан	Таджикистан
Бельгия	Латвия	Турция
Болгария	Литва	Туркменистан
Босния и Герцеговина	Люксембург	Узбекистан
Бывшая Югославская Республика Македония	Мальта	Украина
Венгрия	Монако	Финляндия
Германия	Нидерланды	Франция
Греция	Норвегия	Хорватия
Грузия	Польша	Чешская Республика
Дания	Португалия	Швейцария
Израиль	Республика Молдова	Швеция
Ирландия	Российская Федерация	Эстония
	Румыния	Черногория

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

: +45 45 33 70 00

: +45 45 33 70 01

: euwhocontact@who.int

- : www.euro.who.int