

Методические рекомендации МР 3.1.2.0139-18 "Критерии расчета запаса профилактических и лечебных препаратов, оборудования, индивидуальных средств защиты и дезинфекционных средств для субъектов Российской Федерации на период пандемии гриппа" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ, руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 10 декабря 2018 г.)

Методические рекомендации МР 3.1.2.0139-18

"Критерии расчета запаса профилактических и лечебных препаратов, оборудования, индивидуальных средств защиты и дезинфекционных средств для субъектов Российской Федерации на период пандемии гриппа"

(утв. Главным государственным санитарным врачом РФ, руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 10 декабря 2018 г.)

Критерии расчета запаса профилактических и лечебных препаратов, оборудования, индивидуальных средств защиты и дезинфекционных средств для субъектов Российской Федерации на период пандемии гриппа

Методические рекомендации МР 3.1.2.0139-18

1. Область применения

1.1. Методические рекомендации содержат критерии расчета потребностей в профилактических и лечебных препаратах, коечного фонда, дезинфекционных средств, оборудования для искусственной вентиляции легких (далее - ИВЛ) и оценки сатурации, а также средств индивидуальной защиты на период пандемии гриппа.

1.2. Методические рекомендации предназначены для органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья и органов, уполномоченных осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор, а также могут быть использованы руководителями медицинских организаций и госпитальными эпидемиологами.

2. Общие положения

По рекомендации Всемирной организации здравоохранения (далее - ВОЗ) в странах разработаны "Национальные планы подготовки к пандемии гриппа и ответных мер" (далее - Планы). Мощным стимулом для создания таких Планов стали эпизоотии птичьего гриппа А(Н5N1) и А(Н7N9) и многочисленные жертвы среди людей, заразившихся этими высоко патогенными вирусами.

Одним из важнейших компонентов Национальных планов подготовки к пандемии является создание запаса противовирусных препаратов. Математическое моделирование количества случаев смерти в период пандемии показало, что при наличии запасов противовирусных средств, достаточных для лечения 20% населения, можно снизить смертность на 53% (Gianti R et al, Emerg Infect Dis, 2005 Sep; 11(9): 1355-62) (рис 1). Кроме того, при указанном количестве противовирусных препаратов, при условии чувствительности к ним пандемического вируса, число госпитализаций снизится на 50-77% (рис 2).

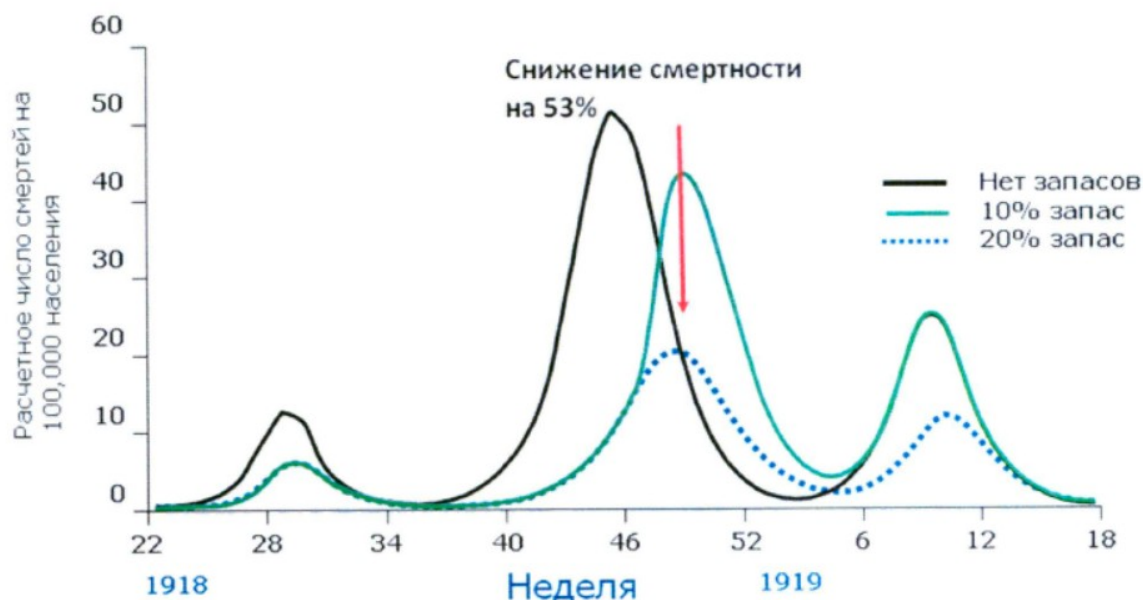


Рис 1. Влияние резерва противовирусных средств на смертность при пандемии гриппа

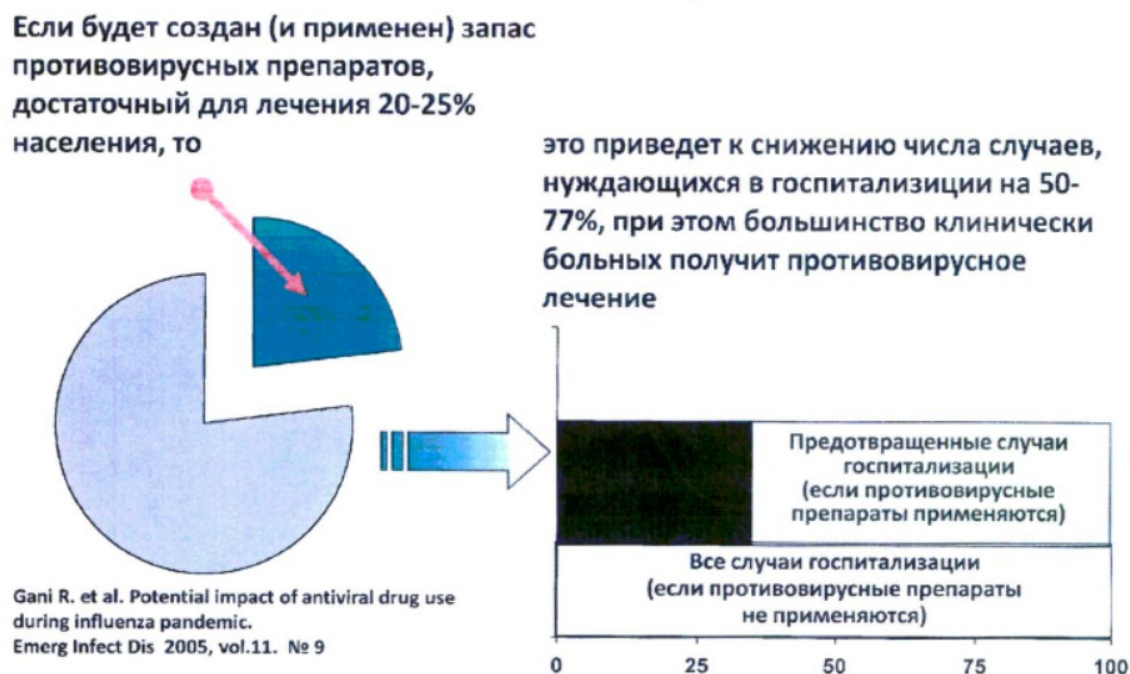


Рис 2. Моделирование эффективности использования запасов противовирусных препаратов (ингибиторов нейраминидазы) для борьбы с пандемией гриппа

Пандемия гриппа А(H1N1)pdm09 2009 года показала, что при существующей системе надзора за гриппом и развитом промышленном потенциале предприятий-производителей противогриппозных вакцин, вакцины, специфические к пандемическому вирусу, были получены через 4-5 месяцев после начала пандемии. Это обуславливает необходимость запасов достаточного количества противовирусных средств для защиты здоровья человека в начальный период пандемии.

Как показывает история эпидемий и пандемий основная заболеваемость приходится на детей и людей молодого возраста (табл. 1).

Таблица 1

Заболеваемость гриппом и ОРВИ городского населения в РФ за период эпидемий по стране

(%) (по данным Федерального центра по гриппу)

Период	Возрастные группы				
	0-2 года	3-6 лет	7-14 лет	15-64 года	более 65 лет
2009-2010	77,9	75,8	45,2	7,6	1,7
2010-2011	64,0	63,8	32,9	6,4	1,9
2011-2012	61,1	64,4	28,3	4,3	1,6
2012-2013	74,6	75,0	35,4	6,1	2,5
2013-2014	67,0	66,5	29,3	4,5	1,8
2014-2015	72,0	72,5	36,3	5,7	2,7
2015-2016	50,7	52,0	22,8	4,8	2,0
2016-2017	72,5	75,0	36,9	6,1	3,2
2017-2018	51,1	56,2	25,7	4,8	2,5

Вместе с тем, случаи смертельного исхода чаще регистрируются среди больных старшей возрастной группы - лиц трудоспособного возраста (рис. 3).

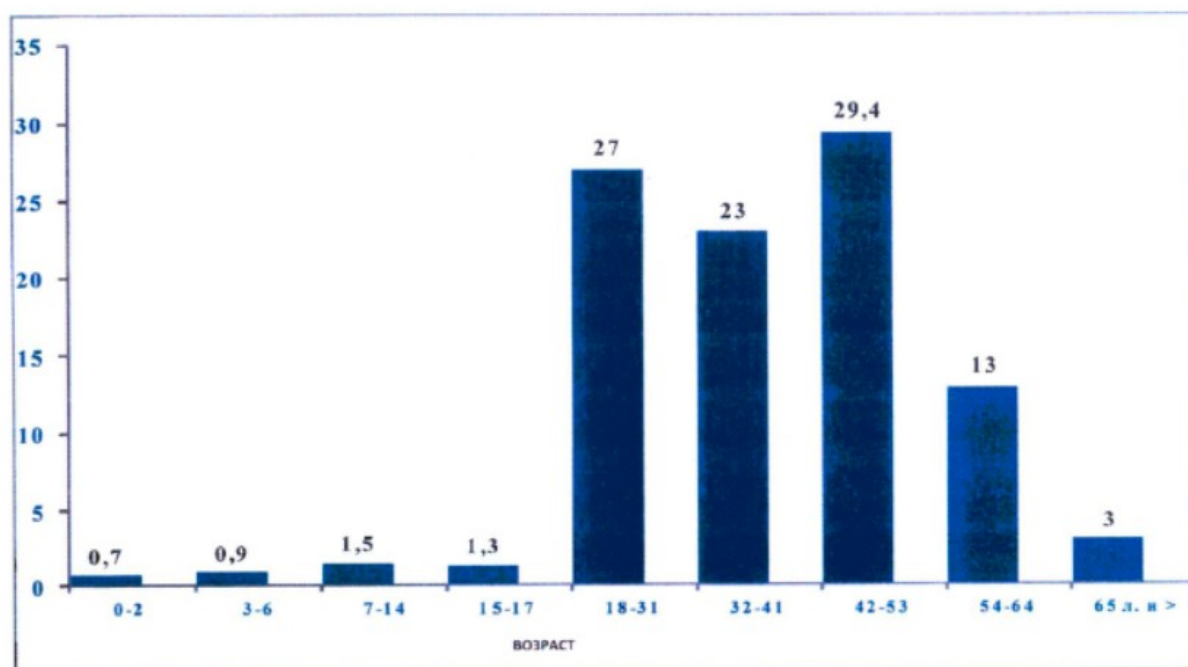


Рис. 3 Возрастная структура лиц, умерших от гриппа в эпидемию A(H1N1)pdm09 в 2009 г. (по данным 38 ОБ)

При формировании запасов препаратов на случай пандемии следует учитывать, что наиболее частым осложнением гриппа бывает пневмония. При этом, гораздо чаще, чем при "сезонном" гриппе, развивается первичная вирусная пневмония - геморрагическая пневмония, продолжающаяся не более 3-4 дней и сопровождающаяся высокой летальностью. Истинная первичная гриппозная пневмония может наблюдаться, прежде всего, у больных, страдающих хроническими заболеваниями сердца и легких, сопровождающимися застойными явлениями в малом круге кровообращения, беременных в III триместре, а также других категорий пациентов, относящихся к группе высокого риска по развитию тяжелого/осложненного течения гриппа.

В значительном проценте случаев заболевание гриппом осложняется также инфекцией, вызванной бактериальной микрофлорой *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, или *Staphylococcus aureus*. Иногда встречается комбинированная инфекция (вирусная и бактериальная пневмония). Наиболее неблагоприятно сочетание гриппа и стафилококковой инфекции. В период эпидемии гриппа стафилококковые пневмонии составляют 40-60% и отличаются особой остротой течения, скоростью нарастания и изменения клинической симптоматики, склонностью к абсцедированию и развитию других гнойных осложнений.

В патологический процесс может вовлекаться и центральная нервная система. Ее поражение характеризуется определенным полиморфизмом, включая асептический менингит, энцефалит. Картина неврологических симптомов при осложненном течении гриппа может дополняться признаками миозита и рабдомиолиза. Эти проявления чаще встречаются у детей.

К другим осложнениям можно отнести развитие инфекционно-аллергического миокардита, перикардита.

Анализ случаев смертельного исхода от лабораторно подтвержденного гриппа в последнюю пандемию (сезон 2009 - 2010 гг.), вызванную вирусом А(Н1N1)рdm09, выявил, что наиболее часто отягчающими обстоятельствами являлись заболевания эндокринной системы - в 9,2% случаев, в том числе ожирение - в 5,8%. Иммуносупрессивные состояния, включая ВИЧ, болезни крови и новообразования встречались в 5,3% случаев, заболевания сердечно-сосудистой системы - в 6,4%, хронические заболевания легких - в 3,6% случаев, беременность - в 4,5% случаев.

Готовность медицинских организаций к работе в период пандемии гриппа в существенной степени определяется наличием неснижаемого запаса основных терапевтических препаратов (этиотропных, симптоматических, патогенетических) и реанимационных средств. При этом, стратегия защиты населения в период пандемии должна быть направлена на сохранение жизнедеятельности социальных структур, а также предотвращение смертельных исходов от гриппа и его осложнений. Исходя из этого, первоочередной защите подлежит медицинский персонал, работающий непосредственно с больными или высоко заразным инфекционным материалом (персонал инфекционных стационаров, поликлиник, бригад скорой помощи, эпидемиологи, вирусологи). При высокой одномоментной заболеваемости велика вероятность дезорганизации хозяйственной и социальной жизни. Ввиду этого, следует также проводить профилактику гриппа среди работников, обеспечивающих жизнедеятельность региона, например, транспорта, работников полиции и т.п.

Обязательной защите подлежат контингенты высокого риска осложнений гриппа, особенно дети 0-6 лет и лица старше 65 лет. Следует заранее определить численность этих контингентов в регионе и порядок распределения вакцин и других средств защиты среди них.

3. Критерии расчета запаса лечебных и профилактических средств, аппаратов для искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на период пандемического сезона

При расчете запасов препаратов, необходимых для профилактики и лечения гриппа в первую пандемическую волну, следует учитывать следующие факторы:

- численность и возрастная структура населения в регионах;
 - заболеваемость и процент госпитализации (прогнозируемое число амбулаторных и стационарных больных);
 - возрастная структура заболевших и госпитализированных;
 - численность групп риска инфицирования и риска развития тяжелых и осложненных форм;
- порядок приоритетности их защиты;
- возрастные пороги использования препаратов и вакцин;
 - чувствительность вирусов к химиопрепаратам.

Численность населения в регионах, возрастная структура. Для расчета потребностей региона в лечебных и профилактических препаратах, оборудования для палат интенсивной терапии, помимо общероссийских показателей необходимо иметь сведения о численности и возрастном составе населения в регионе, поскольку местные показатели могут отличаться от средних по Российской Федерации.

Заболеваемость и процент госпитализации. Возрастная структура.

В пандемии XX века и в первую пандемию XXI века (2009 г.) в структуре заболевших преобладали дети школьного возраста и молодые люди. Так, в 2009 г. в первую эпидемию пандемического вируса А(Н1N1)09рdm в Российской Федерации заболеваемость детей 0-2 и 3-6 лет была традиционно высока, но превышала среднюю эпидемическую заболеваемость за последние 20 лет всего на 2-7%, тогда как в возрастной группе 7-14 лет превышение достигло 12,1%, что было в 1,6 раза выше, чем в обычные эпидемии (рис. 4). Минимальная заболеваемость - 1,3% была у лиц старше 65 лет.

Заболевания среди детей 0-2, 3-6 и 7-14 лет протекали относительно легко, что подтверждается достаточно редкой госпитализацией заболевших: 5,3%, 1,9% и 1,5% соответственно. Эти показатели были на 0,2-0,5% ниже, чем в предыдущую эпидемию смешанной этиологии (А(Н1N1), А(Н3N2), В) в январе-мае 2009 г. (рис 4).

При этом больные в возрасте 15-64 лет и старше 65 лет нуждались в госпитализации в 3,4 и 2,8 раза чаще, чем в предыдущую эпидемию.



Рис.4. Госпитализация больных гриппом разного возраста в эпидемию 2009 г., %

В среднем процент госпитализации в эпидемию гриппа А(Н1N1)pdm09 составил для больных 15-64 лет - 2,4% и для больных 65 лет и старше - 1,4%. В целом, в Российской Федерации госпитализации подлежало 2,6% от всех заболевших.

ВОЗ по результатам анализа ситуации в разных странах (табл.1 приложения) определила средний процент госпитализации - 10%. При этом 25-30% госпитализированных нуждались в интенсивной терапии, 12% госпитализированных - в подключении к аппарату ИВЛ.

По данным инфекционных стационаров в России, в 2009 г. в ИВЛ нуждались 7-12% госпитализированных. Примерный расчет количества заболевших, нуждающихся в медицинской помощи в субъекте Российской Федерации с численностью населения 1 млн. чел. приведен в таблице 2 приложения.

Одним из показателей тяжести эпидемии является летальность от гриппа. По данным, представленными 38 городами - опорными базами Федерального центра по гриппу (ФЦГ), из общего количества случаев смерти от лабораторно подтвержденного гриппа 92,4% приходилось на возраст 18-64 года, в том числе 4,5% - на детей 0-17 лет и 3,0% на лиц 65 лет и старше (рис. 2). Показатели летальности в эпидемию гриппа А(Н1N1) pdm09 в 50-100 раз превышали аналогичные показатели в эпидемии двух последних десятилетий.

Возрастные пороги использования препаратов. При расчете запасов вакцин и химиопрепаратов следует учитывать возрастные пороги их использования, а также кратность иммунизации и продолжительность курса химиотерапии. В таблицах 3-6 приложения представлены примерный перечень препаратов, запасы которых целесообразно иметь на случай пандемии. К таким препаратам относятся этиотропные противовирусные препараты, антибиотики, жаропонижающие и противовоспалительные средства, некоторые патогенетические средства.

Чувствительность к химиопрепаратам. Важнейшим условием для успешного лечения гриппа является его чувствительность к химиопрепаратам.

Для вирусов гриппа подобных А(Н1N1)pdm09, изолированных в Российской Федерации, показана устойчивость к препаратам адамантанового ряда и высокая чувствительность ко второй основной группе противовирусных препаратов - ингибиторам нейраминидазы осельтамивиру

(Тамифлю), занамивиру (Реленза), а также к ингибиторам слияния умифеновир (Арбидол). Вместе с тем, периодически появляются сообщения об изоляции вирусов, устойчивых к осельтамивиру.

Имеющиеся в ВОЗ данные указывают на то, что осельтамивир, при его надлежащем назначении, может способствовать значительному снижению риска развития пневмонии (одной из основных причин смерти как от пандемического, так и от "сезонного" гриппа) и уменьшению потребности в госпитализации. Для пациентов, у которых с самого начала заболевания состояние здоровья начинает резко ухудшаться, а также для пациентов с нарушениями здоровья, повышающими риск развития тяжелого гриппа, рекомендуется начинать лечение осельтамивиром как можно раньше - не позднее 48 часов со времени появления симптомов. Раннее применение этиотропных противовирусных средств существенно улучшает прогноз заболевания.

4. Расчет запаса вакцин

Наиболее эффективным способом ограничения распространения эпидемий и пандемии гриппа является защита населения специфическими вакцинами. В случае совпадения вакцинного штамма и этиологического агента эпидемии (пандемии) эффективность вакцинации достигает 70% и более. Вместе с тем, наработка вакцин, специфических к пандемическому штамму в количестве, достаточном для защиты населения, занимает 5-6 мес., что не позволяет обеспечить их готовность и применение на этапе распространения первой волны пандемии. Как правило, штаммоспецифические вакцины могут использоваться только в эпидемии второй пандемической волны.

В настоящее время разрабатываются вакцины, направленные на все субтипы вирусов гриппа человека - универсальные. Две рекомбинантные универсальные вакцины Multimeric-001 (производство Biond-Vax) и FLU-v (производство компании SEEK), обладающие кросс-протективной активностью, уже зарегистрированы. На их производство требуется существенно меньше времени (4-5 нед.), что дает возможность вакцинировать население на самых ранних этапах развития пандемии. Универсальные вакцины не создают стерильный иммунитет, но значительно облегчают клиническое течение инфекции и предотвращают развитие осложнений. Этот вид вакцин, возможно, сможет применяться в качестве праймирующих в самом начале пандемии с последующим бустированием вакцинами из пандемического штамма.

В условиях пандемии возможны два варианта тактики вакцинопрофилактики гриппа:

1. Защита 70% всего населения. Этот вариант является оптимальным. При этом подлежит вакцинации свыше 100 млн. человек, для чего потребуется 100 млн. доз вакцины при однократном введении (таблица 7 приложения).

2. Вакцинопрофилактика в группах повышенного риска инфицирования и неблагоприятных последствий заболеваний гриппом, а также работников, обеспечивающих жизнедеятельность региона.

Опыт первой эпидемии пандемического гриппа A(H1N1)09pdm подтвердил, что к контингентам высокого риска инфицирования относятся:

- медицинский персонал медицинских организаций;
- организованные дети 3-6 лет, школьники и учащиеся образовательных организаций (возрастные группы 7-14 и 15-17 лет);
- работники транспорта, образовательных организаций, сферы обслуживания;
- воинские подразделения, размещенные в казармах.

К контингентам высокого риска неблагоприятных последствий заболевания гриппом относятся:

- беременные женщины, особенно в третьем триместре,
- дети до 2-х лет,
- лица с хроническими заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением, независимо от возраста.

При расчете необходимого количества вакцины для групп риска следует исходить из их численности в субъектах.

Вакцинопрофилактика в период пандемии имеет особенности, а именно то, что однократная иммунизация может не обеспечить надежного иммунитета, и будет показана двукратная

аппликация. В таком случае расчетное количество доз вакцин следует удвоить. Иммунизация населения проводится зарегистрированными на территории Российской Федерации лекарственными иммунобиологическими препаратами в соответствии с инструкцией по их применению.

Помимо вакцин от гриппа рекомендуется вакцинопрофилактика частого осложнения гриппа - пневмококковой инфекции. Наиболее уязвимыми группами населения являются дети до 5 лет, лица старше 65 лет и пациенты с иммунодефицитами, обструктивными бронхитами, циррозом печени, сахарным диабетом.

5. Характеристика этиотропных противовирусных препаратов

Несмотря на то, что средства борьбы с гриппом включают в себя препараты, охватывающие практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс, ВОЗ для лечения и профилактики гриппа, в первую очередь, рекомендовала создание запасов препаратов этиотропного действия, оказывающих непосредственное воздействие на вирусную репродукцию.

Круг противовирусных препаратов, подавляющих репликацию вирусов, достаточно ограничен. В настоящее время он представлен ингибиторами фермента нейраминидазы и блокаторами ионного канала вирусных частиц.

Эффективными и широко применяемыми ингибиторами нейраминидазы являются препараты осельтамивир и занамивир.

Занамивир имеет низкую биодоступность при пероральном применении, и должен вводиться в дыхательные пути с помощью ингалятора или интраназального аэрозоля. Следует отметить при планировании запасов занамивира, что он не разрешен к использованию у пациентов, находящихся на ИВЛ.

Пероральный ингибитор нейраминидазы осельтамивир фосфат (Tamiflu) в клинических испытаниях продемонстрировал высокую эффективность при лечении, начатом в первые 36 часов заболевания.

Оба препарата избирательно связывают нейраминидазу вируса (NA) и действуют на вирус гриппа А и В.

Позже были разработаны еще 2 препарата, относящиеся к ингибиторам нейраминидазы: Перамивир для внутривенного введения и Ланинамивир с ингаляционным путем введения. В Российской Федерации эти препараты в настоящее время не зарегистрированы и не применяются. Перамивир предназначен для лечения больных старше 18 лет (для использования в младшем возрасте пока отсутствует доказательная база). Форма выпуска - раствор для внутривенного введения. Применяется при тяжелых формах гриппа или у больных, у которых пероральный прием препарата не эффективен (рвота, диарея).

Ланинамивир разработан для лечения в 2010 году. Данные экспериментальных исследований показали, что эффект препарата более длительный и сильный, по сравнению с осельтамивиром (Тамифлю). Высокая концентрация в слизистых респираторного тракта сохраняется до 5 дней.

Блокаторы М2 канала. Первыми разработанными противовирусными препаратами были препараты класса адамантанов: ремантадин, амантадин и др.. Амантадин вначале использовали для лечения болезни Паркинсона, а в 1966 г. стал применяться для лечения и профилактики гриппа.

Широкое применение в Российской Федерации получил препарат - Ремантадин (α -метил-1-адамантаметиламин производное адамантана). Препарат активен в отношении вируса гриппа А.

Полимерный препарат "Альгирем", разработанный в ФБУН НИИ гриппа Минздрава России, сохранил спектр противовирусной активности своего предшественника, а растворимая форма препарата в сочетании с альгинатом натрия в сахарном сиропе предпочтительна в педиатрической практике.

Вместе с тем, в настоящее время резистентность вирусов к этим препаратам практически достигает 100%. Появившейся в 2009 г. вирус А/Калифорния/07/09 оказался изначально устойчивым к ремантадину, так же, как и вирусы птичьего гриппа А(Н5N1), относящиеся к разным клейдам.

С другой стороны, мутации в М2-белке вируса гриппа, обусловившие их устойчивость к адамантанам, не стабильны и возможна реверсия вирусов по этому признаку. В период эпидемии

гриппа (А(Н1N1), А(Н3N2), В в январе-мае 2009 г. более 90% вирусов гриппа А(Н1N1) оказались устойчивыми к осельтамивиру, но, вместе с тем, проявляли чувствительность к адамантанам. Поэтому со стороны ВОЗ ведется постоянный мониторинг чувствительности вирусов ко всем этиотропным препаратам, и при назначении терапии следует учитывать эти результаты. Следует также иметь ввиду риск появления устойчивости вирусов гриппа при создании запасов препаратов и основываться на диверсификации их запасов.

В настоящее время активно разрабатываются перспективные препараты - ингибиторы вирусной РНК-полимеразы. Одним из таких препаратов является рибавирин. В организме препарат фосфорилируется. Монофосфат угнетает синтез гуаниновых нуклеотидов, трифосфат ингибирует вирусную РНК-полимеразу и нарушает образование вирусной РНК. Действует на вирусы гриппа А, В, на РС-вирусную инфекцию. Из-за относительно высокой токсичности имеет ограниченное применение. Из препаратов этого класса следует отметить также Фавипиравир (Т-705), хотя в России он не зарегистрирован.

В 1980 годы в СССР был разработан препарат, активный против вирусов гриппа типа А и В - Умифеновир (Арбидол), а также действует в отношении вирусов, вызывающих и другие ОРВИ. Такую широкую активность препарата связывают с его способностью стимулировать синтез интерферона. Препарат обладает способностью стимулировать гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов. Противовирусное действие препарата обусловлено подавлением слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами при контакте вируса с клеткой.

Терапевтическая эффективность Умифеновира при гриппе проявляется в снижении интоксикации и выраженности катаральных явлений, укорочении периодов лихорадки и общей продолжительности заболевания. Относится к малотоксичным препаратам ($LD_{50} > 4$ г/кг). Умифеновир обладает широким спектром умеренно выраженного противовирусного действия, в том числе в отношении устойчивых к осельтамивиру и занамивиру штаммов вируса гриппа, обладает низкой токсичностью, совместим с другими противовирусными препаратами и антибиотиками. Убедительность доказательств механизма противовирусного действия и объем доказательной базы Умифеновира соответствовали требованиям, предъявляемым ВОЗ, что послужило основанием для присвоения ему международного кода АТХ как противовирусному препарату прямого действия (J05A - Direct acting antivirals).

Новым отечественным препаратом с умеренным противовирусным эффектом является препарат Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия (Триазавирин). Препарат представляет собой синтетический аналог гуанина. Основным механизмом действия препарата триазавирин является ингибирование синтеза вирусных РНК и репликации геномных фрагментов. В настоящее время разрешен для лечения больных гриппом и ОРВИ другой этиологии. Триазавирин относится к нетоксичным препаратам и эффективен на всех стадиях заболевания.

6. Экстренная профилактика в очагах гриппа

Химиопрофилактика гриппа ингибиторами нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) рекомендуется только в особых случаях в связи с риском возникновения устойчивости возбудителя к этим препаратам. Химиопрофилактика показана прежде всего, лицам с риском развития осложненных форм заболевания, имевшим контакт с больным гриппом (подтвержденным лабораторно) или подозрением на грипп. Группы риска: люди в возрасте 65 лет и старше; дети в возрасте до 2 лет; беременные и женщины в течение двух недель после родов; постояльцы домов престарелых или других учреждений интернатного типа; больные хроническими заболеваниями (хронические респираторные заболевания, в том числе бронхиальная астма; хронические заболевания сердца, почек, печени или неврологические заболевания; сахарный диабет; гемоглобинопатии; иммуносупрессии; ожирение ($ИМТ \geq 40$), и др.).

Профилактика рекомендована в первые 48 часов после контакта с больным гриппом, подтвержденным лабораторно, или с подозрением на инфекцию. Больные считаются заразными (опасными) во временном интервале между 24 часами до начала клинических проявлений гриппа и до окончания лихорадки.

Химиопрофилактика в эпидемических очагах рекомендуется для контроля вспышек гриппа в

организованных коллективах. Особое внимание уделяется учреждениям долгосрочного ухода, домам престарелых и т.п.

Для экстренной профилактики гриппа также рекомендовано использование Умифеновира.

Наименьший выбор препаратов существует для профилактики гриппа у детей в возрасте до 0,5 года. Действенным способом защиты грудных детей будет вакцинопрофилактика беременных в III триместре и кормящих матерей.

В этом случае младенец получает защитные антитела с молоком матери. Маленьким детям разрешено применение рекомбинантных интерферонов. Детям до 1 года профилактику гриппа следует проводить только по эпидемическим показаниям в очагах инфекции, пока существует опасность заражения. С 1-2 лет возможно также применение этиотропных химиопрепаратов.

7. Расчет количества препаратов для лечения больных гриппом в период пандемии

Помимо средств этиотропной терапии, необходимо иметь запас патогенетически направленных препаратов, способствующих ликвидации развившихся в ходе инфекционного процесса нежелательных симптомов (синдромов): жаропонижающих, сосудорасширяющих, противосудорожных, мочегонных препаратов, средств, предупреждающих развитие геморрагического синдрома, препаратов сурфактанта.

Так как у 90-98% заболевших была отмечена гипертермия, то необходим запас нестероидных противовоспалительных препаратов, таких как парацетамол, ибупрофен и для парентерального введения при оказании неотложной помощи - метамизол натрия.

Следует также отметить, что тяжелые формы гриппа встречаются примерно в 2% у лиц в возрасте до 2 лет и старше 65 лет, беременных, пациентов с хроническими заболеваниями легких, включая бронхиальную астму, заболеваниями сердца, почек, печени, заболеваниями крови, сахарным диабетом, ожирением, первичным и вторичным иммунодефицитом, имеющим хронические очаги инфекции, длительно получающих аспирин. Таким лицам часто показано назначение антибиотиков, которые также необходимо включать в резерв химиопрепаратов.

Максимальный уровень госпитализации составляет, как уже упоминалось, 10% от заболевших, из них в 50% случаев - дети до 18 лет.

Примерный расчет необходимого количества лекарственных препаратов для амбулаторного и стационарного лечения при пандемии умеренной интенсивности и тяжести (подобной 2009-2010 гг., вызванной вирусом гриппа A(H1N1)09pdm) в Российской Федерации на 1 млн. населения представлен в таблицах 3-6 Приложения.

8. Расчет потребности в аппаратах ИВЛ, пульс-оксиметров и средств индивидуальной защиты

Клиническое ухудшение характеризуется развитием первичной вирусной пневмонии, разрушающей легочные ткани и не чувствительной к антибиотикам, а также функциональной недостаточностью многих органов, включая сердце, почки и печень. Для ведения таких пациентов необходимы отделения интенсивной терапии, где в дополнение к химиопрепаратам используются другие виды терапии, в том числе назначается адекватная респираторная поддержка. Респираторная поддержка проводится тремя методами: ингаляция чистым медицинским кислородом, неинвазивная вентиляция легких и искусственная вентиляция легких.

Показанием к механической (искусственной) вентиляции легких является нарастающая гипоксемия, истощение больного человека (синдром утомления дыхательных мышц). Прямыми показаниями к механической вентиляции является ОРДС 2 степени ($PaO_2/FiO_2 < 200$), несмотря на попытки с помощью РЕЕР вывести больного из тяжелой гипоксемии. Дополнительными показаниями к механической вентиляции являются двусторонние легочные инфильтраты, выявляемые при рентгенографии органов грудной клетки.

Расчет количества ИВЛ (на 1 млн. населения) приводится с учетом того, что 12% госпитализированных больных будут нуждаться в искусственной вентиляции легких и каждый нуждающийся будет находиться на аппарате ИВЛ в среднем 10 дней (таблица 8 Приложения).

При невозможности поддерживать должный газообмен больного с выраженной дыхательной недостаточностью с помощью аппарата ИВЛ на современном этапе принято использовать метод

экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). ЭКМО - метод замещения газообменной функции легких с помощью экстракорпорального контура, включающего оксигенатор и насос для крови, был широко использован в период эпидемии гриппа А (H1N1)pdm2009. В последующие годы, по мере накопления опыта применения данного метода, были отработаны основные критерии его использования - это своевременность назначения данной процедуры и отсутствие к ней противопоказаний, способных утяжелить состояние больного. Важно, чтобы ЭКМО проводилось в специализированном центре многопрофильного городского стационара, имеющего в штате отделения анестезиологии и реаниматологии, сердечно-сосудистой, торакальной и рентгенэндоваскулярной хирургии, гравитационной хирургии крови и пр. Такой подход позволяет дать шанс на выживание примерно половине крайне тяжелых больных, с возможностью последующей социальной реабилитации трети пациентов. Потребность в оказании медицинской помощи с использованием аппаратов ЭКМО пациентам с вирусной пневмонией в мегаполисе целиком зависит от эпидемиологической ситуации и, в среднем, может составлять 30-50 случаев в год на 5 млн. населения (при соблюдении критериев показание/противопоказание).

Продолжительность эпидемии в крупном городе определяется в среднем 8 неделями или 60 днями. За этот период, если каждый нуждающийся будет находиться на искусственной вентиляции легких 10 дней, на 1 аппарате будет пролечено 6 чел. Всего нуждаться в ИВЛ будут, как предполагается, 1200 человек, т.е. для их лечения необходимо 200 аппаратов ИВЛ. Это минимальное количество, так как продолжительность пребывания больного на ИВЛ часто может быть более 10 дней, и, кроме того, требуется время на дезинфекцию аппаратуры и фильтров.

В отделениях также необходимо иметь портативные пульс-оксиметры (надеваемые на палец) для контроля сатурации крови кислородом из расчета один прибор на 10 коек, а также на каждую койку в палате интенсивной терапии, исключая тех больных, которые находятся на искусственной вентиляции. Таким образом, на отделение численностью в 100 коек, из которых 15 коек могут быть заняты больными, нуждающимися в искусственной вентиляции, потребуется 15-17 пульс-оксиметров. Также следует снабдить пульс-оксиметрами все бригады скорой помощи и участковых терапевтов и педиатров, приемные отделения больниц всех уровней, ФАПы.

Расчет масок и спецодежды для медперсонала

Для медицинских работников, проводящих забор материала от больных, выполнение диагностических или лечебных манипуляций (медицинские сестры), уборку помещений (младший медицинский персонал), проводящих обследование и клиническое ведение пациентов (врачи) предусмотрено использование масок. Следует отметить, что для медперсонала, выполняющих процедуры, связанные с генерацией аэрозоля (интубация, бронхоскопия, санация бронхиального дерева, сердечно-сосудистая реанимация), а также для персонала, пребывающего в помещениях, где проводятся процедуры, связанные с генерацией аэрозоля, проводящих забор материала от больных (медицинские сестры) необходимо предусмотреть наличие респираторов N95, FFP2 или аналогичных (Tkinson, J., Chartier, Y., Pessoa-Silva, C.L., Jensen, P., Li, Y., and Seto, W.-H. Natural ventilation for infection control in health-care settings. (http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/natural_ventilation/en/index.html) WHO Publication/Guidelines. World Health Organization, Geneva; 2009)

Расчет количества масок и респираторов производится с учетом того, что в смену (8 часов) на 1 медицинского работника расходуется 3 маски (1 маска не более чем на 3 часа работы). Примерные расчеты необходимой спецодежды для медицинского персонала приведены в таблице 9 Приложения.

9. Расчет потребности коечного фонда

В период пандемии, предположительно, заболеет не менее 10% населения. В госпитализации будут нуждаться 10% от числа заболевших, из них в 50% случаев - дети до 18 лет.

Для расчета необходимого коечного фонда на период пандемии необходимо учитывать:

- среднюю продолжительность пребывания больного на больничной койке - 7 дней,
- оборот койки в течение месяца - четырехкратный,
- длительность пандемии - 2 месяца.

Пример расчета: численность региона 3 млн. человек, прогнозируемое число заболевших в

период пандемии 300000 человек (10%), будут нуждаться в госпитализации 30000 человек (10%). Полученное число нуждающихся в госпитализации необходимо разделить на 4 (оборот койки), затем разделить на 2 (длительность пандемии): $30000 : 4 : 2 = 3750$ коек, из них 50% коек для детей младше 18 лет.

10. Расчет потребности дезинфицирующих средств

Дезинфицирующие средства применяют в практике здравоохранения в соответствии с инструкциями/Методическими указаниями по их применению, утвержденными в установленном порядке, в которых есть указания по применению средства при вирусных инфекциях.

В основе расчета потребности в дезинфицирующих средствах лежит: концентрация рабочего раствора, норма расхода, зависящая от способа обработки и вида объекта, кратность обработки в сутки и длительность применения средства (срок, на который производится расчет - в данном случае - период пандемии гриппа).

Проведению дезинфекционных мероприятий при гриппе и других острых респираторных заболеваний подвергают: поверхности в помещениях, мебель, аппараты, приборы, санитарно-техническое оборудование; нательное и постельное белье, полотенца, салфетки, носовые платки, одежду медицинского персонала (маски, шапочки, халаты); столовую посуду и приборы; инструменты, предметы ухода за больными, игрушки; уборочный материал, медицинские отходы и пр.

Расчет потребности в дезинфицирующем средстве производят для дезинфекции сходных групп объектов (например: поверхности, белье, посуда и т.д.) с учетом указанных параметров, затем результат суммируют и определяют необходимое общее количество дезинфицирующего средства.

Расчет потребности в дезинфицирующих средствах при обработке объектов, подлежащих дезинфекции, следует проводить в соответствии с Приложением 18 (справочное) "Определение потребности в дезинфицирующих, стерилизующих средствах, средствах для предстерилизационной очистки и кожных антисептиках" к СанПиН 2.1.3.2630-10 "Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность".

Главный государственный
санитарный врач Российской Федерации,
Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

А.Ю. Попова

ПРИЛОЖЕНИЕ
к МР 3.1.2.0139-18

Таблица 1

Сводная таблица
по характеристике заболеваемости населения пандемическим гриппом A(H1N1)09pdm (по
данным ВОЗ)

Параметр	Процент %	Источник
Ориентировочная заболеваемость	15 (6-24)	1, 2., 3, 8
Уровень госпитализации (по отношению к заболевшим)	6 - 10(10)	1. 11
Интенсивная терапия (по отношению к числу госпитализированных)	25	12
ИВЛ уровень (по отношению к госпитализированным)	12 (6-18)	11, 13
ИВЛ (по отношению к находящимся на интенсивной терапии)	65	14

Процент тяжелых случаев (к числу заболевших)	2	15
Уровень летальности (по отношению к заболевшим)	1,2	4, 15
Уровень летальности (по отношению к госпитализированным)	7	13

Таблица 2

**Расчет
количества заболевших, нуждающихся в медицинской помощи в субъекте N с населением 1
млн. чел при пандемии гриппа**

Прогнозируемое число заболевших, всего	В том числе		Из числа госпитализированных	
	получающих лечение амбулаторно, всего	подлежащих госпитализации, всего	будут нуждаться в интенсивной терапии, всего	будут нуждаться в ИВЛ, всего
100 000 (10%)	90 000 (90%)	10 000 (10%)	2 500 (25%)	1 200 (12%)
	одномоментно из расчета продолжительности болезни 10 дней	одномоментно из расчета продолжительности болезни 14 дней	одномоментно из расчета продолжительности и пребывания в ПИТ 10 дней	одномоментно из расчета средней продолжительности занятости ИВЛ 10 дней

Таблица 3

Рекомендованные дозы осельтамивира в соответствии с массой и возрастом пациента

Категория пациентов (масса тела/возраст)	Рекомендуемые дозы
= 15 кг	30 мг через рот 2 раза в день в течение 5 дней
более 15 до 23 кг	45 мг через рот 2 раза в день в течение 5 дней
более 23 до 40 кг	60 мг через рот 2 раза в день в течение 5 дней
более 40 кг	75 мг через рот 2 раза в день в течение 5 дней
менее 3 месяцев	12 мг через рот 2 раза в день в течение 5 дней
от 3 до 5 месяцев	20 мг через рот 2 раза в день в течение 5 дней
от 6 до 11 месяцев	25 мг через рот 2 раза в день в течение 5 дней

Таблица 4

Потребность в основных противовирусных препаратах для лечения гриппа в период пандемии (на 1 млн. населения) *

Класс препаратов	Наименование	Торговое название	Форма выпуска	Необходимое количество	Возрастные группы (в годах)						
					< 1	1-2	3-6	7-14	15-18	19-60	старше 60
Химиопрепараты	Осельтамивир	Тамифлю	суспензия 12 мг/мл	9 700 фл. (в том числе 700 фл. Для стационаров)	-	+	+	-	-	-	-
			капс. 75 мг	379 тыс. капс. (в том числе 46 тыс. капс. Для стационаров)	-	-	-	+	+	+	+
	Умифеновир	Арбидол	табл. По 0,05	105 тыс. табл. (в том числе 8 тыс. табл. Для стационаров)	-	-	+	-	-	-	-
			табл. По 0.1	1,852 млн. табл. (в том числе 52 тыс. табл. Для стационаров)	-	-	-	+	+	+	+
	Занамивир	Реленза	ротадиск по 4 дозы по 5 мг	37 тыс. табл.	-	-	с 5 лет	+	+	+	+

* Рассчитано в соответствии со Стандартами оказания медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести (2012 г.)

Таблица 5

Потребность в лекарственных препаратах для лечения гриппа в период пандемии на 1 млн. населения (в амбулаторных условиях)

Класс препаратов	Наименование	Торговое название	Форма выпуска	Необходимое количество	Возрастные группы (в годах)						
					< 1	1-2	3-6	7-14	15-18	19-60	старше 60

ИФН	Альфа	альфарона, гриппферон, виферон	капли, гель	56 тыс. фл.	+	+	+	+	+	+	+
		виферон, кипферон	свечи	191 тыс. шт.	+	+	+	+	+	-	-
		реаферон-ЕС-липинт	лиофилизат 500 тыс. МЕ/фл. - для взрослых; 250 тыс. МЕ/фл. - для детей	498960 фл. - для взрослых; 170100 фл.- для детей	-	-	+	+	+	+	+
	Гамма	ингарон	лиофилизат	19 тыс. фл.	-	-	-	-	-	+	+
НПВП	Парацетамол	панадол, эффералган	сироп 30 мг/мл (90мл)	11 тыс. фл.	+	+	+	+	-	-	-
		парацетамол, антигриппин, колдрекс	таблетки по 0,5	463 тыс. табл.	-	-	-	+	+	+	+
		эффералган, цефекон	свечи по 80 мг	18 тыс. шт.	+	-	-	-	-	-	-
			свечи по 150 мг	36 тыс. шт.	+	+	-	-	-	-	-
			свечи по 300 мг	24 тыс. шт.	-	-	+	-	-	-	-
		анальгин		ампулы 50% 2 мл	1 тыс. амп.	+	+	+	+	+	+
	Антибиотики	Пенициллины	амоксиклав, аугментин, флемоксин	суспензия 156/5 мл	5 тыс. фл.	+	+	-	-	-	-
суспензия 312/5 мл				3 тыс. фл.	-	-	+	+	-	-	-
табл. по 375 мг				404 тыс. шт.	-	-	-	+	+	+	+
Макролиды			хемомицин, сумамед	суспензия 100 мг/5 мл	2 тыс. фл.	+	+	-	-	-	-
		суспензия 200 мг/5 мл		2 тыс. фл.	-	-	+	+	-	-	-
		азитрокс, рокситромицин	таблетки, капсулы	54 тыс. табл.	-	-	-	+	+	+	+
Фторхинолоны		Левифлоксацин, Офлоксацин	таблетки	89 тыс. табл.	-	-	-	-	+	+	+
п/судорожные	диазепам	седуксен, реланиум	ампулы 5 мг/1мл (2мл)	2 тыс. амп.	+	+	+	+	+	+	+
спазмол	дротаверин	но-шпа,	ампулы 2% 2 мл	2 тыс. амп.	+	+	+	+	+	+	+

итики	ерин	дротаверин, папаверин										
Деконгестанты		називин, отривин, виброцил, нафтизин, ксимелин	флаконы	0,01%	6 тыс. фл.	+	+	-	-	-	-	-
				0,025%	4 тыс. фл.	-	-	+	-	-	-	-
				0,05%	7 тыс. фл.	-	-	-	+	-	-	-
				0,1%	36 тыс. фл.	-	-	-	-	+	+	+

Таблица 6

Потребность в лекарственных препаратах для лечения гриппа в период пандемии на 1млн. населения (в условиях стационара)

Класс препаратов	Наименование	Торговое название	Форма выпуска	Необходимое количество	Возрастные группы (в годах)						
					< 1	1-2	3-6	7-14	15-18	19-60	старше 60
ИФН	альфа	реаферон-ЕС-липид	лиофилизат 500 тыс. МЕ/фл. - для взрослых; 250 тыс. МЕ/фл. - для детей	45000 фл. - для взрослых; 45000 фл. - для детей	-	-	+	+	+	+	+
НПВП	Парацетамол	парацетамол антигриппин колдрекс	таблетки по 0,5	225 тыс.	+	+	+	+	+	+	+
	анальгин		ампулы 50% 2 мл	30 тыс.	+	+	+	+	+	+	+
Антибиотики	Пенициллины		флаконы	92 тыс.	+	+	+	+	+	+	+
	Цефалоспорины		флаконы	92 тыс.	+	+	+	+	+	+	+
	Аминогликозиды		флаконы	61 тыс.	+	+	+	+	+	+	+
	Фторхинолоны		флаконы	26 тыс.	по жизненным показаниям			+	+	+	+
п/судорожные	диазепам	седуксен, реланиум	ампулы 5 мг/1 мл (2 мл)	450	+	+	+	+	+	+	+
спазмолитики	дротаверин		ампулы 2 мл	4 тыс.	+	+	+	+	+	+	+
	папаверин		ампулы 2% 2 мл	20 тыс.	+	+	+	+	+	+	+
мочегонные	фуросемид	лазикс	ампулы 2 мл	5 тыс.	+	+	+	+	+	+	+

гормоны	преднизолон, дексаметазон	ампулы 25 мг/1 мл	14 тыс.	+	+	+	+	+	+	+
Сурфактант		флаконы	300	+	+	+	+	+	+	+
кардиотоническ ие	допамин	ампулы 40 мг/мл	12 тыс.	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 7

Расчет объемов вакцин против гриппа в период пандемии (на 1 млн. человек)

N п/п	Контингенты (возраст)	Численность групп		плановый % охвата иммунизацией	число лиц, подлежащих иммунизации и (число доз)	возрастные пороги применения отечественных вакцин и метод иммунизации		
		%	абс.			субъединичные	сплит	ЖГВ
	ДЕТИ							
1.	0-6 мес.	0,4	4000	не прививаются				
2.	6 мес.-2 г.11 мес.	1,8	18000	50	9000	п/э	-	-
3.	3-6 лет	2,9	29000	70	20300	п/э	-	и/н
4.	7-14 лет	7,8	78000	70	54600	п/э	п/э	и/н
5.	15-17 лет	4,5	45000	70	31500	п/э	п/э	и/н
Взрослые								
6.	18-59 лет	62,6	62600 0	70	438200	п/э	п/э	и/н
7.	старше 60 лет	20,0	20000 0	70	140000	п/э	п/э	-
ВСЕГО		100	1 00000 0		693 600			

Примечание: и/н - интраназально, п/э - парентерально

Таблица 8

Количество аппаратов ИВЛ, необходимых в пандемию гриппа (на 1 млн. жителей)

Количество заболевших (10%)	Количество госпитализированных (10%)	Из них нуждается в ИВЛ (12% от госпитализированных)	Количество ИВЛ (при длительности эпидемии в 60 дн.)
100 000	10 000	1 200	200

Таблица 9

Расчет необходимого количества спецодежды для медицинского персонала на период пандемического распространения (60 дней) высокопатогенного гриппа в субъекте N.

Наименование персонала	Кол-во необходимого персонала	Расчет необходимого кол-ва спецодежды
Амбулаторно-поликлинические учреждения		
Врачи	35 580 б-х : 20 б-х = 1779 (из расчета 1 врач на 20 б-х) при средней продолжительности болезни 10 дней	Халаты (1 779+1 779) 3 558 чел. x 1 шт. x 60 дней = 213 480 шт.
Средние мед. работники	1 779 (из расчета 1 м/с на 1 врача)	Маски 3 558 чел. x 3 шт x 60 дней = 640440 шт

		Перчатки 890 (50% от м/с)х60=53 400 шт.
	Стационары	
Врачи терапевты, педиатры	2824:20 = 141 (из расчета 1 врач на 20 б-х) (при средней продолжительности пребывания больного в стационаре 14 дней).	Халаты 141 шт х 60 дн. = 8 460 шт.
		Маски 141х3 шт. х 60 дн. =25 380 шт.
		Респираторы 141 х 60 дн. = 8 460 шт.
Врачи реаниматологи	200 врачей. (9886-х : 5 = 200) из расчета 5 б-х на 1 врача при средней продолжительности пребывания в ПИТ 10 дней	Халаты 200 шт. х 60 дн = 12 000 шт Респираторы 200 шт. х 2 х 60 дн = 24 000 шт Маски 200 шт х 1 х 60 дн= 12 000 шт
Средний медицинский персонал	682 чел. (141 врач +200 врачей х 2) из расчета 2 м/с на 1 врача	Халаты 682 шт. х 60 дн = 40 920 шт.
		Маски 682 шт. х 60 дн х 3 шт.= 122 760 шт.
		Перчатки 682 шт. х 60 дн = 40 920 шт
		Респираторы 682 шт. х 60 дн = 40 920 шт
Младший мед. персонал	30 чел. (2824 б-х : 100= 30 чел) из расчета 1 мл. мед. работник на 100 стационарных больных	Халаты 30х60 дн = 1800 шт.
		Маски 30х60 дн. х 2 шт. = 3600 шт.
		Респираторы 30х60 дн.= 1800 шт.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика/ Под редакцией Киселева О.И., Цыбаловой Л.М., Покровского В.И. — М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство» – 2012. - 496 с.
2. Сысоева Т.И., Карпова Л.С./ Влияние изменений возрастной структуры населения на уровень заболеваемости гриппом и ОРВИ в городах России с 1986 по 2014 год// Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015, №6(85), С.6-15.
3. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Столяров К.А., Соминина А.А., Бурцева Е.И. /Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных Центров ВОЗ в Российской Федерации //Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016, №4(89),Т.15, С.4-12.
4. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П./ Влияние эпидемий гриппа на показатели смертности и «дополнительную» смертность от соматических и инфекционных заболеваний среди населения Санкт-Петербурга с 2009 по 2015 годы.// Информационный бюллетень "Здоровье населения и среда обитания". 2016, №5:39-44.
5. Итоги Всероссийской переписи населения 2010 года
http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm
6. Brown C.S. and Hegermann-Lindencrone M. Pandemic Preparedness. // Pandemic influenza /edited by Jonathan Van-Tam and Chloe Sellwood. – 2nd ed. – Malta. Modular texts. – 2012.P. 77-86.
7. Carrasco P. and Leroux-Roels G. Pandemic Vaccines. // Pandemic influenza /edited by Jonathan Van-Tam and Chloe Sellwood. – 2nd ed. – Malta. Modular texts. – 2012.P. 139 - 150.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Press Brief from August 24, 2009; available at <http://www.cdc.gov/media/transcripts/2009/t090724.htm>; accessed July 28, 2009.
9. Eurosurveillance Edition 2009. – V. 14, Iss. 24. – art. 1.
10. Pandemic influenza preparedness and response. 2009.
[WHO.int/influenza/recourse/pandemic-guidance](http://www.who.int/influenza/recourse/pandemic-guidance).
11. Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *New Engl J Med* 2009 Jun 29
12. Sema Jain, M.D., Laurie Kamimoto, M.D., M.P.H., A.M.Bramley end al. Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza in United States, April-June 2009. www.nejm.org oct.8?2009 (10.1056/NEJMoa0906695)
13. Zilberberg MD, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation and hospital bed utilization in 2020 in the United States: implications for budgets, plant and personnel planning. *BMC Health Serv Res* 2008;8:242
14. The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zeland. [Wwww.nejm.org](http://www.nejm.org) Oct.8, 2009 (10.1056/NEJMoa0908481)
15. http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/18DBFA5-5BE0-422B-B0FD-826C5DD1D7BD/0/pandemicH1N1_Chronology_Aug09.pdf.
16. Van-Tam J. and Lim W.S. Pharmaceutical Interventions. // Pandemic influenza /edited by Jonathan Van-Tam and Chloe Sellwood. – 2nd ed. – Malta. Modular texts. – 2012.P. 122-136.
17. WHO Pandemic (H1N1) 2009 - update 67.
18. WER -2009. - № 20.- V.84.- P.173-177
19. Gani R, Hughes H, Fleming D, Griffin T, Medlock J, Leach S. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. *Emerg Infect Dis*. 2005 Sep;11(9): P. 1355-62.