

Е. Н. СЕРГИЕНКО, А. А. АСТАПОВ

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ГРИППА У ДЕТЕЙ**

Минск БГМУ 2016

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Е. Н. СЕРГИЕНКО, А. А. АСТАПОВ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2016

УДК 616.921.5 -053.2-07-08 (075.8)
ББК 55.142 я73
С 32

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 21.10.2015 г., протокол № 2

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и детских инфекций Белорусской медицинской академии последипломного образования А. А. Ключарева; канд. мед. наук, доц. каф. инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета Д. Е. Данилов

Сергиенко, Е. Н.

С 32 Диагностика и лечение гриппа у детей : учеб.-метод. пособие / Е. Н. Сергиенко, А. А. Астапов. – Минск : БГМУ, 2016. – 24 с.

ISBN 978-985-567-455-0.

Отражены вопросы эпидемиологии, клиники, лабораторной диагностики, терапии и вакцинопрофилактики гриппа у детей.

Предназначено для студентов 5–6-го курсов педиатрического, 4-го курса лечебного и 3-го курса медико-профилактического факультетов по учебной дисциплине «Детские инфекционные болезни».

УДК 616.921.5 -053.2-07-08 (075.8)
ББК 55.142 я73

ISBN 978-985-567-455-0

© Сергиенко Е. Н., Астапов А. А., 2016
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2016

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ДВС-синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДН — дыхательная недостаточность
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ИФА — иммуноферментный анализ
ИХМ — иммунохроматографический метод
МИФ — метод иммунофлюоресценции
ОИТР — отделение интенсивной терапии и реанимации
ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
ПЦР — полимеразная цепная реакция
РНК — рибонуклеиновая кислота
ЦНС — центральная нервная система
Н — гемагглютинин
N — нейраминидаза

МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Темы занятия: Грипп, парагрипп. Круп у детей.

Общее время занятия: 6 ч.

Грипп и другие ОРВИ в настоящее время составляют более половины всех случаев заболеваемости детей. Их относят к числу неуправляемых инфекций, несмотря на известные достижения в области создания живых и инактивированных вакцин против гриппа, а также средств химиотерапии и профилактики. Естественная эволюция возбудителя гриппа приводит к тому, что циркулирующие в природе штаммы, как правило, «опережают» по своей антигенной структуре вирусы, введенные в состав разработанных вакцин. Анатомо-физиологические особенности органов дыхания и иммунологической реактивности детей раннего возраста способствуют их высокой восприимчивости к гриппу. Кроме того, повторные респираторные заболевания способствуют формированию хронических воспалительных процессов в носоглотке, вызывают обострения хронических заболеваний, сенсibiliзируют и изменяют реактивность организма, в результате чего снижается иммунитет. В связи с этим актуальны вопросы профилактики и адекватной своевременной терапии гриппа и других ОРВИ у детей.

Цель занятия: изучить особенности клинической симптоматики гриппа у детей, дифференциально-диагностические критерии для овладения методами качественной клинической диагностики, профилактики и лечения.

Задачи занятия. Студент должен знать:

- современные данные о строении и этиологической структуре вирусов гриппа и эпидемиологических особенностях гриппа у детей в Республике Беларусь;
- основные эпидемиологические данные гриппа;
- основные клинические проявления гриппа у детей;
- критерии тяжести состояния пациентов с гриппом, симптомы общей опасности (с учетом рекомендаций ВОЗ);
- показания к госпитализации пациентов с симптомами гриппа;
- принципы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии пациентов с гриппом, показания к назначению антибактериальной терапии;
- принципы профилактических мероприятий по предупреждению распространения гриппа;
- современные иммунобиологические препараты для профилактики гриппа.

Студент должен уметь:

- собирать анамнез болезни и жизни;
- осуществлять системное клиническое обследование ребенка с гриппом;
- устанавливать предварительный (рабочий) диагноз;
- составлять план обследования ребенка с гриппом;
- определять необходимость госпитализации ребенка с гриппом;
- оценивать результаты лабораторного (общеклинического, бактериологического, серологического, биохимического, иммунологического и др.) и инструментального обследований (ультразвуковое исследование, рентгенологическое, нейровизуализационное и др.);
- осуществлять осмотр и оценку выделений у пациента с гриппом, забор материала для исследования;
- оформлять врачебную документацию на этапах выявления и лечения пациентов с гриппом;
- составлять конкретный план лечения пациентов с учетом тяжести болезни, сроков заболевания, особенностей течения и возраста.

Студент должен овладеть навыками:

- оценки эпидемической ситуации по гриппу среди контингента обследуемых пациентов;
- поэтапного выявления клинической симптоматики с акцентом на атипичные, тяжелые и осложненные формы гриппа;
- оценки степени тяжести состояния пациентов с гриппом;
- комплексного обоснования окончательного диагноза;
- определения показаний к изоляции, госпитализации в стационар, ОИТР;
- проведения профилактических мероприятий в очаге заболевания.

Требования к исходному уровню знаний. Необходимо повторить:

– из *анатомии человека*: анатомо-физиологические особенности органов дыхания и иммунологической реактивности у детей раннего возраста;

– *микробиологии, вирусологии и иммунологии*: свойства и особенности строения вирусов гриппа; основы формирования иммунитета, вирусологические и серологические методы диагностики инфекционных заболеваний;

– *патологической физиологии*: основные звенья патогенеза гриппа;

– *эпидемиологии*: особенности эпидемиологии гриппа;

– *инфекционных болезней*: клинические особенности гриппа у взрослых;

– *детских болезней*: основные проявления респираторного синдрома.

Контрольные вопросы из смежных дисциплин:

1. Анатомио-физиологические особенности органов дыхания и иммунологического статуса у детей раннего возраста.

2. Особенности строения и свойства вирусов гриппа.

3. Возможности вирусологических и серологических методов диагностики гриппа. Материал для исследования, сроки забора для исследования.

4. Основные звенья патогенеза вирусного заболевания.

5. Виды вакцин, особенности поствакцинального иммунитета.

Контрольные вопросы по теме занятия:

1. Структура и типы вирусов гриппа, особенности антигенной структуры.

2. Эпидемиологические аспекты гриппозной инфекции.

3. Критерии эпидемии и пандемии.

4. Патологические механизмы развития гриппа.

5. Клиническая классификация гриппа у детей.

6. Преимущественное поражение респираторного тракта при гриппе, клиническая симптоматика.

7. Причины развития и характер осложнений при гриппе.

8. Симптомы неврологических осложнений при гриппе, сроки их развития.

9. Дифференциальная диагностика гриппа с другими инфекционными заболеваниями.

10. Лабораторное обследование и его значимость в зависимости от фазы и срока болезни.

11. Показания к госпитализации и прогнозирование течения болезни.

12. Принципы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии гриппа в зависимости от возраста пациента и степени тяжести поражения. Механизм действия противовирусных препаратов.

13. Механизм действия и показания к назначению антибактериальной терапии.

14. Рекомендации по профилактике гриппа у детей. Показания к вакцинации у детей, характеристика вакцин.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире ОРВИ занимают лидирующую позицию в структуре детской инфекционной заболеваемости и смертности. Среди ОРВИ именно изучению вопросов эпидемиологии, клинических проявлений, лабораторных особенностей, осложнений и исходов, совершенствованию лечебной тактики при гриппе у детей принадлежит большое количество исследований. Актуальность данной инфекции обусловлена высокими показателями заболеваемости и госпитализации, особенно среди детей раннего возраста. Согласно данным ВОЗ, каждый год в мире регистрируется около 600 млн случаев гриппа, из которых 3 млн случаев требуют госпитализации и 250–500 тыс. случаев заканчиваются летальным исходом. В Республике Беларусь последнее десятилетие уровень зарегистрированных случаев гриппа и других ОРВИ оставался стабильным и составлял от 25 531 до 31 576 на 100 тыс. населения, но в 2009 г. возникновение пандемии гриппа А привело к значительному росту заболеваемости (42 054 на 100 тыс. населения), в том числе и среди детей.

Грипп — острое инфекционное заболевание, вызываемое различными серотипами вируса гриппа, передающееся воздушно-капельным путем, характеризующееся поражением респираторного тракта, преимущественно трахеи, проявляющееся выраженной интоксикацией, лихорадкой и умеренным катаральным синдромом.

Безусловно, грипп является достаточно изученной инфекцией. Однако различные типы вирусов и возможность появления новых антигенно измененных штаммов вируса, способных вызывать пандемии, поддерживают пристальное внимание специалистов различного профиля к данной инфекции. Именно для гриппа существуют реальные возможности специфической профилактики и противовирусной терапии, показания к назначению которой ограничены как риском формирования резистентности вирусов при их широком применении, так и возможностью развития ряда тяжелых побочных реакций. Также одной из серьезных проблем в лечении гриппа является необоснованно широкое использование антибактериальных лекарственных средств, нерациональное применение которых способствует формированию резистентных популяций пневмотропных бактерий. Поэтому, несмотря на достаточную изученность гриппозной инфекции, существует необходимость постоянного совершенствования подходов к назначению этиотропной, антибактериальной терапии и применения иммунобиологических препаратов для профилактики.

ИСТОРИЯ ГРИППА

Первые упоминания о гриппе были сделаны много веков назад — еще в 412 г. до н. э. описание гриппоподобного заболевания было сделано Гиппократом. С тех пор вирус гриппа периодически вызывал многочисленные эпидемии и пандемии. Первая документированная пандемия гриппа, унесшая много жизней, случилась в 1580 г. Печально известная пандемия испанки, вызванная вирусом H_1N_1 , произошла в 1918–1920 гг. и унесла по самым скромным подсчетам более 20 млн жизней. Необычной особенностью испанки было то, что она часто поражала молодых людей (обычно от гриппа в первую очередь страдают дети и пожилые лица). Затем в 1957–1958 гг. случилась пандемия, которая получила название «азиатский грипп», вызванная вирусом H_2N_2 , имевшая быстрое распространение по всему миру и унесшая от 1 до 1,5 млн человек. В 1968–1969 гг. специалисты столкнулись со средним по тяжести гонконгским гриппом, вызванным вирусом H_3N_2 . В 1977–1978 гг. имела место относительно легкая по степени тяжести пандемия, названная русским гриппом. Вирус гриппа H_1N_1 , ее вызвавший, уже вызывал эпидемию в 50-х гг., поэтому в первую очередь пострадали лица, родившиеся после 1950 г.

До недавнего времени перед учеными всего мира стояла проблема появления новой эпидемии птичьего гриппа, вызванного вирусом H_5N_1 , летальность при инфицировании которым составила более 50 %. Благодаря тому, что заболевание не передавалось от человека к человеку, удалось предотвратить развитие пандемии.

В 2009 г. завершение эпидемического сезона по гриппу ознаменовалось ростом числа гриппоподобных заболеваний в Мексике и США. В середине апреля — начале мая в различных регионах Мексики, США и Канады регистрировались случаи тяжелой ОРВИ с высокой температурой, осложнявшейся тяжелой (нередко геморрагической) пневмонией у лиц молодого возраста, которая приводила к летальному исходу. Лабораторные исследования позволили выявить наличие в образцах нетипируемого вируса гриппа А, что вызвало тревогу экспертов ВОЗ и Центра контроля и профилактики заболеваний в Атланте США из-за его способности к быстрой передаче от человека к человеку. А уже в конце мая 2009 г. ВОЗ сообщила о пандемии гриппа, вызванной «новым» вирусом гриппа А (H_1N_1) свиного происхождения, как о медицинском событии международного значения (в соответствии с Международными медико-санитарными правилами 2005 г.), в связи с быстрым распространением заболевания во всем мире.

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ ГРИППА

Возбудителями гриппа являются РНК-содержащие вирусы из семейства *Orthomyxoviridae*. Вирусы гриппа содержат внутренние и поверхностные антигены. Внутренние антигены являются типоспецифическими, на их основании вирусы классифицируют на типы (серотипы) А, В, С. Поверхностные гликопротеидные антигены представлены гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N). Вирус гриппа А имеет 15 разновидностей гемагглютинина (Н₁–Н₁₅) и 10 разновидностей нейраминидазы (N₁–N₁₀). Но заболевание у человека вызывают три разновидности гемагглютинина (Н₁, Н₂, Н₃) и две разновидности нейраминидазы (N₁ и N₂). Заболевания у людей вызывают следующие серологические подтипы вируса гриппа А: Н₁N₁, Н₂N₂ и Н₃N₂, а остальные подтипы вируса гриппа А выделяют у домашних и диких птиц, некоторых видов животных. Вирусы гриппа В и С подтипов не имеют и встречаются только у человека.

Характерной особенностью вирусов гриппа А является изменчивость поверхностных антигенов. Образование нового варианта вируса (штамма) с измененной структурой одного из антигенов — дрейф (гемагглютинин подвержен большей изменчивости) — происходит каждые 1–3 года и приводит к возникновению эпидемий. Смена одновременно двух поверхностных антигенов — шифт (т. е. смена доминирующего подтипа) — встречается крайне редко и приводит к развитию пандемий. Вирусы гриппа В, подверженные незначительной антигенной изменчивости, происходящей 1 раз в 4–5 лет, также могут вызывать эпидемии. Вирусы гриппа С имеют стабильную антигенную структуру.

Заболеемость гриппом регистрируется повсеместно и круглогодично, значительно повышается в зимне-весенний период. Вирусы гриппа А обуславливают пандемии, эпидемии; вирусы гриппа В — эпидемии; вирусы гриппа С вызывают лишь спорадические случаи заболевания. В XXI в. одновременно циркулируют и имеют эпидемическое распространение 2 подтипа вируса гриппа А (Н₃N₂), (Н₁N₁) pdv-09 и вирус гриппа В.

Ежегодно активность вирусов гриппа оценивается национальными отделениями ВОЗ по изучению этой инфекции, и определяются время и место циркуляции тех или иных подтипов вируса, степень их активности и особенности течения вызванной ими инфекции, изучаются новые антигенные варианты вируса. На основании полученных результатов ВОЗ дает рекомендации по профилактике, лечению гриппа в предстоящем сезоне.

Патогенез гриппа — это каскад токсико-аллергических и иммунных реакций организма, в котором можно выделить следующие основные фазы:

– репродукция вируса в клетках с поражением эпителия дыхательных путей;

- вирусемия, сопровождающаяся токсическими и токсико-аллергическими реакциями;
- присоединение бактериальных осложнений со стороны дыхательных путей;
- фаза обратного развития патологического процесса или летальный исход.

Типичным для вирусов гриппа является поражение верхних дыхательных путей, преимущественно трахеи с развитием дистрофических изменений и некроза поверхностных слоев цилиндрического эпителия, что обусловлено тропизмом вируса гриппа к эпителию верхних дыхательных путей. Репликация вирусов в клетках цилиндрического эпителия морфологически характеризуется набуханием и вакуолизацией цитоплазмы, исчезновением мерцательных ресничек, что в дальнейшем приводит к десквамации и гибели пораженных клеток. Слизистая оболочка дыхательных путей «обнажается», при этом снижается ее барьерная функция, открывая ворота для присоединения бактериальной микрофлоры.

В зависимости от сроков болезни можно выявить различные морфологические проявления со стороны дыхательных путей. В 1–2-й день заболевания обнаруживаются дистрофические изменения эпителиальных клеток, полнокровие сосудов с очагами инфильтрации в трахее. Изменения нарастают к 3–5-му дню и сохраняются в среднем до 6–7-го дня. Гнойный, фибринозно-геморрагический трахеобронхит наблюдается в конце первой недели (реже в первые дни), что обусловлено присоединением бактериальной флоры. Вирус через 3–6 ч из мест первичной локализации попадает в кровотоки (стадия вирусемии), что сопровождается развитием генерализованных поражений внутренних органов и систем.

В основе поражения вирусом гриппа различных органов и систем ведущую роль играют микроциркуляторные расстройства. Характер изменений в легких, которые наблюдаются при гриппе, остается предметом дискуссии. Некоторые полагают, что патологические изменения в легких обусловлены репликацией вируса в альвеолоцитах с развитием воспалительного процесса (несмотря на то, что вирус обладает тропизмом преимущественно к цилиндрическому эпителию). Согласно мнению других авторов, явления геморрагического отека с утолщением и повреждением альвеолярно-капиллярной мембраны связаны с циркуляторными расстройствами в легких, которые, как известно, относятся к органам с обильной васкуляризацией.

Повышение проницаемости сосудов, ломкость сосудистых стенок капилляров при гриппе клинически проявляются развитием геморрагического синдрома (носовые, легочные кровотечения, геморрагическая сыпь, ДВС-синдром и др.).

Вирус гриппа сам по себе, как правило, не вызывает воспалительный процесс вне органов дыхания, в частности в головном мозге и в сердечной мышце, так как не способен к репликации в клетках этих органов. Патоморфологические изменения, возникающие в этих органах, обусловлены развитием геморрагического отека в результате микроциркуляторных расстройств, что расценивается рядом авторов как гриппозный миокардит, менингит, менингоэнцефалит. Однако данный аспект патогенеза до сих пор подвергается дискуссии. При патологоанатомическом исследовании в мозге отмечается отек с явлениями застойного полнокровия сосудов и очагами кровоизлияний, набухание мозговых оболочек; в миокарде — повреждения в виде периваскулярного и межмышечного отеков, полнокровия, тромбоза вен и кровоизлияний, которые могут сочетаться с дистрофическими изменениями нервных клеток и волокон сердца, мелкими кровоизлияниями в эпикард. Такие же изменения наблюдаются и в других внутренних органах (печень, селезенка, почки).

Освобождение организма от вируса начинается на 3–5-й день болезни в результате включения в процесс защитных сил организма. Однако под влиянием вирусов гриппа значительно снижается сопротивляемость организма за счет угнетения активности макрофагов (подавление фагоцитоза и хемотаксиса), снижения комплементарной функции сыворотки крови, подавления продукции лимфокинов, пропердинов, что способствует активации или присоединению бактериальной флоры и тем самым усугубляет течение заболевания.

Таким образом, в **патоморфологическом аспекте** грипп необходимо рассматривать как патологический процесс с локальной инвазией и системным геморрагическим капилляротоксикозом с преимущественным поражением сосудов верхних дыхательных путей, легких, сердца и головного мозга. Развитие основных патоморфологических изменений при гриппе в инфицированном организме связано:

- 1) с цитопатическим (цитолитическим) действием вируса на эпителий трахеи и бронхов с последующей их дистрофией, некрозом, десквамацией;
- 2) вазопатическим действием (полнокровие, стазы, тромбозы, геморрагии), приводящим к нарушению функций мозга, легких, сердца, почек и других органов;
- 3) иммуносупрессивным действием — подавлением гуморального иммунитета, фагоцитоза, сопровождающимся бактериальной суперинфекцией (присоединением бактериальной микрофлоры).

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ГРИППЕ

Для гриппа в клинической картине болезни характерно наличие двух основных синдромов: интоксикационного и респираторного.

Интоксикационный синдром характеризуется фебрильной лихорадкой с максимальным подъемом температуры в первые двое суток болезни. Длительность лихорадки при неосложненном течении заболевания может составлять до 4–5 дней. Дети старшего возраста предъявляют жалобы на головную боль (с локализацией в области лба, висков, надбровных дуг), мышечные, костно-суставные боли, боли в глазных яблоках, слабость, разбитость, нарушение сна (инверсия), иногда возможно появление бреда и галлюцинаций.

Респираторный синдром характеризуется преимущественным поражением трахеи, что клинически проявляется першением в горле, сухим кашлем, нередко принимающим мучительный характер и сопровождающимся болями в грудной клетке. Заболевание может протекать по типу ларинготрахеита, трахеобронхита, но при этом трахеит всегда доминирует в клинической картине. С первых дней болезни может отмечаться заложенность носа, скудные слизистые выделения, слезотечение. Характерен внешний вид пациента: гиперемия кожи лица с цианотичным оттенком, инъекция сосудов склер и конъюнктив.

Результатом поражения вирусом эндотелия мелких сосудов является развитие в клинической картине гриппа **геморрагического синдрома**: мелкоточечная или петехиальная сыпь на коже лица, шеи, груди и верхних конечностей, геморрагии на слизистой полости рта, конъюнктив, носовые кровотечения, примесь крови в рвотных массах, микрогематурия. Наличие геморрагического синдрома при гриппе требует от врача проведения дифференциальной диагностики с широким спектром не только инфекционных (прежде всего менингококковой инфекцией), но и неинфекционных заболеваний, а также решения вопроса о назначении противовирусной и/или антибактериальной терапии.

При гриппе возможно развитие **диарейного синдрома**, который характеризуется болями в животе, тошнотой, рвотой, нечастым жидким или разжиженным стулом без патологических примесей и не сопровождается развитием дегидратации.

В зависимости от степени выраженности интоксикации, респираторных проявлений, наличия геморрагического синдрома и осложнений выделяют легкую, среднетяжелую, тяжелую и гипертоксическую формы гриппа. Трудности при постановке диагноза и лечении пациентов возникают у врачей при тяжелых и гипертоксических формах заболевания (табл.). При этом за счет токсикоза у пациентов появляются и прогрессируют менингеальный и энцефалитический синдромы (сонливость или возбуждение, расстройство сознания, судороги, ригидность мышц затылка и др.), а также

геморрагический синдром, вплоть до возникновения геморрагического отека легких, приводящего к летальному исходу.

Критерии оценки тяжести гриппа у детей

Форма тяжести	Критерии оценки тяжести
Легкая	<ul style="list-style-type: none"> – слабовыраженный синдром интоксикации (умеренная головная боль, снижение аппетита; ребенок становится капризным); – температура тела повышается до 38–38,5 °С; – катаральные явления в виде заложенности носа и редкого сухого кашля выражены незначительно
Средне-тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> – умеренно выраженная интоксикация (головная боль, головокружение, боли в мышцах и глазных яблоках, слабость, вялость, сонливость); – температура тела повышается до 39–39,5 °С; – отмечается катаральный синдром — скудное серозное отделяемое из носовых ходов, чихание, сухой мучительный кашель с болями за грудиной
Тяжелая	<ul style="list-style-type: none"> – лихорадка 39,6–40 °С и более; – выраженные симптомы интоксикации; – возможно развитие энцефалитических и менингоэнцефалитических синдромов, сердечной и сосудистой недостаточности; – наличие геморрагического синдрома вплоть до развития ДВС-синдрома
Гипертоксическая	<ul style="list-style-type: none"> – внезапное начало; – молниеносное течение с развитием менингеального, энцефалитического и тяжелого геморрагического синдромов; – наличие респираторного дистресс-синдрома по взрослому типу

Особенностями течения гриппа у **новорожденных и детей первого года жизни** являются:

- постепенное начало заболевания, стертость симптомов интоксикации на фоне субфебрильной, а иногда и нормальной температуры (беспокойство, монотонный крик, снижение аппетита — вплоть до отказа от груди, бледность, мраморность кожных покровов с акроцианозом);
- слабовыраженный катаральный синдром (покашливание, чихание, затруднение носового дыхания, сопение);
- появление или учащение срыгиваний, изменение характера и частоты стула (разжиженный).

Частота развития и структура **осложнений** зависят от многих факторов: типа вируса, вызвавшего заболевание, возраста и состояния иммунной системы пациента, наличия факторов риска по неблагоприятному течению болезни, условий возникновения (внутрибольнично, внебольнично), сроков назначения этиотропной терапии и т. д. Самым частым и нередко самым серьезным осложнением при гриппе является пневмония, которая может быть первичной — вирусной (геморрагический отек легких) — и

вторичной — вирусно-бактериальной (в результате активизации собственной микрофлоры или суперинфекции). Наиболее частыми возбудителями вторичных пневмоний являются пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) и гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*). Среди других осложнений со стороны органов дыхания возможно развитие плеврита, пневмоторакса, абсцесса легкого и т. д. Особенностью гриппозной инфекции среди других ОРВИ является возможность развития внелегочных осложнений (острый средний отит, синусит, инфекции мочевыводящих путей, синдром Рейе, миозит, миокардит, перикардит, менингит, энцефалит, синдром Гийена–Барре), а также обострение или декомпенсация любых предшествующих хронических заболеваний (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность и др.).

Мнения ученых относительно развития тех или иных осложнений неоднозначны. Так, поражения нервной системы при гриппе до сих пор являются одной из малоизученных нозологических форм инфекционной патологии. Поражения головного мозга при гриппе чаще всего рассматриваются как его осложнение. По разным источникам частота поражения нервной системы при гриппе колеблется в широких пределах от 0,5 % до 30 %.

Вирус гриппа является пневмотропным и эпителиотропным вирусом, а также обладает специфическими токсическими свойствами, что проявляется избирательным действием токсинов на рецепторы сосудов (в том числе головного мозга) и подтверждает его вазотропность. Вместе с тем вирус гриппа не является нейротропным, поэтому не может быть достоверным этиопатогеном, вызывающим воспаление вещества (паренхимы) головного мозга. Однако полностью исключить первичное поражение головного мозга вирусом гриппа не всегда возможно, особенно если учитывать, что эпендима желудочков биологически близка к эпителию бронхов и при поврежденном гематоэнцефалическом барьере патогенетическая значимость его эпителиотропности резко повышается. На основе комплексного клинического, вирусологического и морфологического анализа выделены несколько патогенетических механизмов поражения ЦНС при гриппе: гемо- и ликвородинамические нарушения без признаков прямого вирусного воздействия, поражения головного мозга на фоне генерализованной вирусной инфекции и изолированные поражения головного мозга. Это свидетельствует о принципиальной возможности развития при гриппе поражения вещества головного мозга, особенно при длительном течении процесса.

В большинстве случаев при постановке диагноза возникают определенные трудности, так как неврологическая симптоматика у детей может быть как бы переходной между энцефалической реакцией, инфекционно-токсической энцефалопатией и энцефалитом. Ряд исследователей расценивает церебральные нарушения при гриппе как токсико-геморрагический

энцефалит, который по срокам возникновения может быть ранним (на высоте заболевания во время лихорадочного периода) и поздним (после угасания основных симптомов заболевания) и в зависимости от локализации определяется как корковый, корково-подкорковый, верхнестволовой и стволовой. Согласно другим авторам, клинические проявления со стороны нервной системы при гриппе необходимо расценивать как инфекционно-токсическую энцефалопатию или энцефалические реакции.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГРИППА

В большинстве случаев этиологическая диагностика гриппа проводится на основании эпидемиологической ситуации в регионе и клинических проявлений заболевания. Но при отсутствии данных об эпидемическом подъеме диагностическая ценность клинической картины при постановке диагноза «грипп» невелика, так как сходство клинических проявлений гриппа с другими ОРВИ, отсутствие патогномичных симптомов в первые дни заболевания зачастую затрудняют раннюю этиологическую диагностику заболеваний без лабораторного обследования пациентов. Учитывая, что грипп, как и другие ОРВИ, в большинстве случаев относится к самоэлиминирующимся инфекциям, расшифровка диагноза с использованием лабораторных методов в большинстве случаев не требуется. Однако при тяжелом течении заболевания ранняя этиологическая диагностика гриппа необходима для проведения рациональной этиотропной терапии, решения вопроса о необходимости назначения антибактериальной терапии, прогнозирования течения заболевания, предотвращения внутрибольничного заражения и сокращения сроков госпитализации. Поэтому при лечении таких пациентов особое значение должно придаваться методам лабораторной диагностики гриппа, которые в короткие сроки позволяют определить этиологию респираторного заболевания.

В настоящее время в практическом здравоохранении для диагностики гриппа широко используется МИФ (экспресс-метод). Данный метод позволяет быстро провести индикацию вирусного антигена в материале, но обладает невысокой чувствительностью (по различным литературным данным от 10 % до 40 %). В соответствии с современными представлениями о лабораторной диагностике гриппа МИФ считается оценочным методом, при этом широко используется в практическом здравоохранении в силу доступности, простоты выполнения и возможности получения ответа в течение часа. К методам экспресс-диагностики, основанных на иммунологических реакциях, также относятся ИФА и ИХМ. Они могут использоваться для ранней диагностики гриппа на основании выявления вирусных антигенов в клинических образцах. Преимуществом ИФА и ИХМ по сравнению с МИФ является более высокая чувствительность (около 60 %). Од-

нако в силу больших экономических затрат на проведение исследований широкое применение их ограничено.

Среди существующих методов диагностики гриппа несомненное преимущество принадлежит методу ПЦР, который предназначен не только для выявления, но и субтипирования генетического материала. Использование ПЦР позволяет в кратчайшие сроки установить этиологию заболевания, тем самым назначить специфическую противовирусную терапию и организовать соответствующие профилактические мероприятия, а также избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии при гриппе. Однако внедрение в практическое здравоохранение и широкое применение ПЦР для этиологической диагностики гриппа и других ОРВИ экономически сложно даже в развитых странах, что обусловлено необходимостью специального оборудования, высококвалифицированных специалистов и дорогостоящих реактивов для проведения исследования. В связи с высокой специфичностью ПЦР (96–98 %) ВОЗ рекомендовано по возможности использовать этот метод для проведения рутинного эпидемиологического надзора и дозорного надзора в стране.

Безусловно, золотым стандартом лабораторного обследования пациентов является выделение вирусов гриппа на культуре клеток или развивающихся куриных эмбрионов с последующей окраской флюоресцирующими антителами. Данный метод позволяет не только выделить вирус гриппа, провести субтипирование с последующим изучением антигенных, фенотипических и генетических свойств вирусов, но и определить чувствительность вирусов к противовирусным препаратам. Однако как метод ПЦР, так и выделение вирусов путем инфицирования культуры клеток возможно при наличии высококвалифицированного врача-лаборанта, специального дорогостоящего оборудования и реактивов, а также при соблюдении условий биобезопасности. Кроме того, для получения результата требуется время (до 5–6 дней), поэтому применение этого метода ограничивается научными лабораториями.

Таким образом, сегодня основным методом экспресс-диагностики гриппа и других ОРВИ в силу своей доступности и простоты в выполнении остается МИФ.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ГРИПП

При благоприятном преморбидном фоне и гладком, неосложненном течении заболевания пациенты подлежат амбулаторному лечению с назначением патогенетической и симптоматической терапии.

Неотложная госпитализация показана при следующих симптомах:

- 1) сохранение фебрильной лихорадки более 5 дней или ее нарастание;
- 2) отсутствие эффекта от жаропонижающих препаратов и/или кратковременный эффект (2–3 ч);
- 3) появление одышки в покое или при беспокойстве/физической нагрузке;
- 4) изменение цвета кожных покровов (цианоз носогубного треугольника или акроцианоз);
- 5) снижение активности;
- 6) наличие сонливости или трудности с пробуждением;
- 7) появление гипотермии, артериальной гипотонии, кровавистой или окрашенной кровью мокроты, болей в грудной клетке при дыхании и кашле, признаков обезвоживания.

Госпитализации независимо от сроков заболевания и выраженности клинических признаков заболевания подлежат пациенты с гриппоподобными симптомами, имеющие следующие факторы риска неблагоприятного развития заболевания:

- 1) новорожденные и дети первого года жизни;
- 2) пациенты с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, бронхолегочная дисплазия, врожденная патология и др.), сердечно-сосудистой системы (врожденные пороки сердца, миокардиты, хроническая сердечная недостаточность и др.), печени, почек, нервно-мышечными и неврологическими заболеваниями (нейрокогнитивные нарушения, эпилепсия и др.);
- 3) пациенты с нарушением обмена веществ (сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром и др.);
- 4) пациенты с иммуносупрессией (врожденные иммунодефициты, вторичные иммунодефицитные состояния вследствие приема иммуносупрессивных препаратов, злокачественных новообразований, ВИЧ-инфекция и др.);
- 5) пациенты, длительно получающие аспирин;
- 6) социально дезадаптированные пациенты.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ГРИППА

Основными подходами в лечении гриппа являются назначение этиотропной, патогенетической и симптоматической терапий.

Противовирусные средства наиболее эффективны при назначении в первые 2 дня болезни. С учетом спектра действия противовирусных препаратов, применяемых при гриппе, их можно разделить на две группы — специфического и широкого действия.

В настоящее время с этиологической целью для лечения гриппа используются лекарственные средства различных групп, среди которых ингибиторы M_2 -каналов (Ремантадин, амантадин) и ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир, перамивир).

Лекарственные средства первой группы (**ингибиторы M_2 -каналов**) оказывали выраженный терапевтический эффект при гриппе, вызванном вирусом типа А, и неэффективны при гриппе В. Однако широкое использование ингибиторов M_2 -каналов привело к появлению большого количества устойчивых штаммов вирусов гриппа типа А (H_3N_2). Кроме того, реассортантный штамм вируса гриппа типа А (H_1N_1) pdv-09 содержит молекулярные маркеры резистентности к Ремантадину и другим препаратам группы. Все это не позволяет рекомендовать эти препараты для стартовой терапии гриппа на современном этапе.

Ингибиторы нейраминидазы представляют собой новое поколение противовирусных лекарственных средств, используемых в лечении гриппа А (в т. ч. А (H_1N_1) pdv-09) и В, которые избирательно ингибируют активность нейраминидазы вируса гриппа, способствующей проникновению новых вирусных частиц в неинфицированные клетки дыхательных путей.

Экспертами ВОЗ были сформулированы строгие показания для назначения ингибиторов нейраминидазы:

- тяжелое и осложненное течение заболевания;
- лечение гриппа у пациентов из групп риска по развитию неблагоприятного течения заболевания;
- в качестве постконтактной химиопрофилактики у лиц из групп риска.

Учитывая эпидемиологическую ситуацию в мире, препаратами выбора для специфического лечения гриппа на современном этапе являются ингибиторы нейраминидазы, назначение которых должно проводиться по строгим показаниям и на ранних сроках заболевания (в первые 48 ч).

Озельтамивир (белорусский аналог — Флустоп) назначается в зависимости от возраста и веса пациента в разовой дозе: до 3 месяцев жизни — 3 мг/кг, 3–12 месяцев — 2 мг/кг, дети старше 1 года с массой тела менее 15 кг — 30 мг, 15–23 кг — по 45 мг, 23–40 кг — по 60 мг, более 40 кг — по 75 мг. Кратность приема — 2 раза в день, длительность курса составляет 5 дней, но при тяжелом течении заболевания обосновано назначение до 7–10 дней. Форма выпуска — капсулы по 75 мг и порошок для суспензии (12 мг/мл).

Занамивир назначается детям с 7 лет — по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза в день, длительность лечения составляет 5–10 дней. Форма выпуска — порошок для ингаляций по 5 мг. Для использования занамивира необходимы ингаляторы и пациент должен сделать глубокий форсированный вдох, что ограничивает применение данного лекарственного средства у детей раннего возраста.

Группа противовирусных лекарственных средств широкого действия, назначаемых при гриппе, включает в себя препараты рекомбинантного α -интерферона и индукторы интерферона (инозин пранобекс (Гроприносин), арбидола гидрохлорид (Арпетол), Циклоферон, Анаферон и др.), которые обладают противовирусной активностью в отношении респираторных вирусов.

Патогенетическая терапия при гриппе направлена на борьбу с интоксикацией и нарушением микроциркуляции.

Симптоматическая терапия направлена на купирование основных симптомов (синдромов) при гриппе. Согласно рекомендациям ВОЗ у детей для купирования **гипертермического синдрома** препаратами выбора являются парацетамол и ибупрофен.

Парацетамол (Ацетаминофен, Панадол) — нестероидное противовоспалительное лекарственное средство, оказывает анальгезирующее и жаропонижающее действие. Назначается из расчета 10–15 мг/кг (разовая доза) 4–6 раз в сутки, максимальная суточная доза — 60 мг/кг.

Формы выпуска: таблетки (200 мг и 500 мг), сироп по 70 и 100 мл (в 5 мл содержится 120 мг парацетамола), суппозитории ректальные (125 мг и 250 мг).

Сироп назначается детям старше 2 лет, свечи — с 6-летнего возраста.

При передозировке парацетамол *гепатотоксичен*, поэтому при применении необходимо учитывать дозы различных способов его применения (перорально, ректально).

Ибупрофен (Нурофен) обладает выраженным жаропонижающим и обезболивающим действием, его можно назначать детям с 6 месяцев жизни. Ибупрофен обладает хорошей переносимостью, при случайной передозировке возникает меньше серьезных осложнений по сравнению с парацетамолом. Назначается из расчета 5–10 мг/кг (разовая доза), максимальная суточная доза — 30 мг/кг.

Формы выпуска: таблетки (200 мг), сироп по 200 мл (в 5 мл содержится 100 мг ибупрофена).

Ибуклин — комбинированное лекарственное средство, в состав которого входят парацетамол и ибупрофен. Назначается детям в возрасте 2–3 лет с массой тела 11–15 кг по 1 таблетке 3 раза в день, 4–5 лет с массой тела 16–21 кг — по 1 таблетке 4 раза в сутки, 6–8 лет с массой тела 22–26 кг — до 6 таблеток в сутки, равномерно распределяя на 3–4 приема.

Форма выпуска — таблетки, содержащие 125 мг парацетамола и 100 мг ибупрофена.

Назначение ацетилсалициловой кислоты (Аспирин) у детей при вирусных инфекциях противопоказано в связи с риском развития синдрома Рейе, в основе которого лежит мультиорганный митохондриальная дисфункция, что клинически проявляется сонливостью, адинамией, рвотой, не приносящей облегчения, судорогами, спутанностью сознания, лаборатор-

но — повышением уровня АЛТ, АСТ, мочевины, аммиака, протромбинового индекса при нормальном содержании билирубина.

При лечении пациентов с гриппом применяются лекарственные средства, влияющие на **кашель**: при сухом, непродуктивном, навязчивом кашле назначаются противокашлевые (Синекод, глауцин, Тусупрекс, Либексин и т. д.), при малопродуктивном или влажном кашле (при развитии пневмонии на фоне гриппа) — отхаркивающие лекарственные средства (Туссин, Пертуссин, Солутан, термопсис, корень алтея, солодки и др.). При **заложенности носа** используются сосудосуживающие капли в нос (нафазолин, оксиметазолин и др.) в концентрациях с учетом возраста пациента.

Показанием для назначения **антибактериальной терапии** при гриппе является наличие:

- осложнений (пневмония, отит, синусит, инфекция мочевыводящих путей и др.);
- хронических очагов инфекции (хронический пиелонефрит, хронический гайморит, хронический тонзиллит и др.);
- фебрильной лихорадки более 5 дней без видимого очага инфекции, что предполагает развитие бактериальных осложнений;
- тяжелого течения заболевания, особенно у детей раннего возраста (из-за невозможности исключить участие бактериальной флоры).

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ГРИППА

Ежегодно ВОЗ подчеркивает важность проблемы гриппа в целом, его возможных последствий и осложнений и акцентирует внимание на положительных результатах вакцинопрофилактики.

Все противогриппозные вакцины делятся на живые и инактивированные.

Живые вакцины (Гриппозная аллантоисная интраназальная живая сухая вакцина (РФ)) изготавливаются из аттенуированных штаммов вирусов гриппа, культивируемых в аллантоисной жидкости куриных эмбрионов. Живые вакцины способны создавать напряженный поствакцинальный иммунитет, вводятся путем распыления в носовые ходы, однако могут вызывать общие реакции (повышение температуры, слабость, недомогание, головную боль и т. д.).

Инактивированные цельновирионные вакцины (Грипповак (РФ) и Гриппозная инактивированная элюотно-центрифужная жидкая вакцина (РФ)) содержат целые вирусы гриппа. Данные вакцины высокоэффективны и иммуногенны, но способны, как и живые вакцины, вызывать общие и местные поствакцинальные реакции. Вводятся интраназально или инъекционным путем.

Инактивированные расщепленные, или сплит-вакцины, (Ваксигрип (Франция), Флюваксин (Китай), Флюарикс (Бельгия)) — это вакцины, содержащие в своем составе наружные и внутренние антигены разрушенных вирусов. Такие вакцины обладают высокой эффективностью, низкой частотой развития местных и общих реакций, имеют минимум противопоказаний, могут использоваться у беременных и детей с 6 месяцев жизни. Вводятся инъекционным путем.

Инактивированные субъединичные вакцины (Инфлювак (Нидерланды), Гриппол (РФ), Гриппол плюс (РФ)) состоят из наружных (поверхностных) белков вирусов гриппа, что обеспечивает формирование адекватного противогриппозного иммунитета. Данные вакцины максимально очищены от других компонентов и вызывают минимум побочных реакций. Могут также использоваться у беременных и детей с 6-месячного возраста. Вводятся инъекционным путем.

После вакцинации иммунитет вырабатывается в среднем через 2–4 недели, но он кратковременный (6–12 месяцев) и типоспецифичный, что обуславливает необходимость ежегодной вакцинации.

Ежегодно экспертами ВОЗ до начала эпидемии определяется состав вакцин с учетом мониторинга циркулирующих в мире вирусов гриппа.

САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

ЗАДАЧА 1

Пациент С., 12 лет, заболел остро с повышения температуры до 38,8 °С, головной боли в области лба и глаз, болей в мышцах и ломоты во всем теле. Затем появились першение в горле и редкий сухой кашель. В классе несколько детей лечатся по поводу ОРВИ.

Объективно: общее состояние средней тяжести, кожные покровы обычной окраски, периферические лимфатические узлы не увеличены. Зев — яркая гиперемия дужек и мягкого неба. Тоны сердца громкие, ритмичные. Тахикардия. В легких дыхание жесткое, хрипов и одышки нет, перкуторно — легочной звук. Живот мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Менингеальные симптомы отрицательные.

1. Поставьте диагноз. Какова предполагаемая этиология?
2. С чем следует провести дифференциальную диагностику?
3. Назначьте обследование и лечение.

ЗАДАЧА 2

Ребенок К., 4 года (вес 15 кг), заболел остро: повысилась температура тела до фебрильных значений, присоединились сухой кашель, першение в горле. Температура тела держалась в течение 4 дней. На 5-й день заболевания состояние улучшилось, оставался редкий кашель. На 7-й день состояние вновь ухудшилось. Повысилась температура до 39 °С, усилился кашель.

Объективно: при осмотре состояние тяжелое, одышка, цианоз носогубного треугольника, влажный частый кашель. В легких при выслушивании дыхание ослаблено справа ниже угла лопатки, здесь же укорочение перкуторного звука. Тоны сердца ритмичные, тахикардия. Со стороны других органов без патологий.

1. Поставьте диагноз. Какова предполагаемая этиология?
2. На основании каких данных поставлен диагноз?
3. Назначьте обследование и лечение.

ЗАДАЧА 3

Валентин, 5 лет, поступил в Детскую инфекционную клиническую больницу с жалобами на головную боль, першение в горле, сухой навязчивый кашель, появление сыпи, повышение температуры до 39–40 °С. Болен 2-й день. Заболевание началось с повышения температуры до 39–40 °С, появления слабости, головокружения, головной боли, болей в мышцах ног. К концу 1-го дня появились першение в горле, осиплость голоса, звучный вдох. На фоне симптоматического лечения (Аспирин, витамин С, Кагоцел) на 2-й день на коже грудной клетки, спины, плечей появилась мелкоточечная геморрагическая сыпь. Кроме этого, при температуре 39,5 °С появились подергивания мышц конечностей и их напряжение.

Объективно: состояние средней тяжести, температура тела 39 °С. Беспокоят общая слабость, боли в мышцах, глазных яблоках, головная боль. Сонлив, недоступен для продуктивного контакта. Сухой болезненный кашель. Кожа бледная, на лице, шее, спине, грудной клетке, плечах сыпь геморрагического характера — петехиальные и мелкоточечные элементы. Дыхание через нос умеренно затруднено, отделяемого нет. При аускультации — дыхание жесткое, частота дыхания — 22 удара в минуту. Кашель сухой, грубый, навязчивый. Сердечный ритм правильный, тахикардия (частота сердечных сокращений — 128 ударов в минуту), артериальное давление — 90/55 мм рт. ст. Небные миндалины не увеличены, яркая гиперемия зева, зернистость задней стенки глотки. Живот доступен глубокой пальпации, мягкий, болезнен в правом подреберье. Печень +1,5 см, край чувствительный при пальпации. Стул и мочеотделение не нарушены. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговых симптомов нет.

1. Каков предварительный диагноз?
2. С чем следует провести дифференциальную диагностику?
3. Назначьте обследование и лечение.

Ответы:

1. ОРВИ, предположительно гриппозной этиологии.
2. ОРВИ (грипп), осложненная развитием внебольничной пневмонии справа, острое течение. ДН₀.
3. Грипп средней степени тяжести. Синдром Рейе.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. *Тимченко, В. Н.* Инфекционные болезни у детей : учеб. для педиатрических факультетов медицинских вузов / В. Н. Тимченко. 2-е изд. СПб. : СпецЛит, 2006. 576 с.

Дополнительная

2. *Германенко, И. Г.* Алгоритм диагностики и ведения детей с гриппом : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения РБ 24.06.11 : рег. № 062-0611 / И. Г. Германенко, Е. Н. Сергиенко, М. Д. Очеретний. Минск, 2011. 14 с.

3. *Астапов, А. А.* Современные подходы к лечению и профилактике гриппа / А. А. Астапов, Е. Н. Сергиенко // Медицинские знания. 2013. № 6 (90). С. 5–8.

4. *Грипп* у детей : эпидемиологические особенности и возможности вакцинопрофилактики / Е. Н. Сергиенко [и др.] // Медицинский журнал. 2010. № 4. С.149–152.

5. *Клейн, Д. Д.* Секреты лечения детских инфекций / Д. Д. Клейн, Т. Е. Заутис ; под общ. ред. проф. В. Ф. Учайкина. Пер. с англ. М. : БИНОМ, 2007. 416 с.

6. *Патоморфологические* проявления гриппа у детей / Сергиенко Е. Н. [и др.] // Медицинский журнал. 2012. № 1. С. 73–77.

7. *Сергиенко, Е. Н.* Современные аспекты противовирусной терапии гриппа / Е. Н. Сергиенко // Рецепт. 2013. № 1 (87). С. 52–57.

8. *Германенко, И. Г.* Тактика ведения при гриппе у детей : информ. бюллетень : утв. М-вом здравоохранения РБ 26.10.10 : рег. № 02-1-06/3453 / И. Г. Германенко, Е. Г. Неверо, Е. Н. Сергиенко. Минск, 2010. 6 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	3
Мотивационная характеристика темы	4
Введение.....	7
История гриппа.....	8
Этиология, патогенез и патоморфология гриппа.....	9
Клинические проявления и осложнения при гриппе.....	12
Лабораторная диагностика гриппа	15
Тактика ведения пациентов с подозрением на грипп.....	16
Принципы терапии гриппа	17
Специфическая профилактика гриппа	20
Самоконтроль усвоения темы.....	21
Литература	23

Учебное издание

Сергиенко Екатерина Николаевна
Астапов Анатолий Архипович

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич
Корректор А. В. Царь

Подписано в печать 22.10.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,2. Тираж 40 экз. Заказ 192.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.