

Пневмония у больного гриппом: ключевые вопросы диагностики, лечения и профилактики

А. А. Зайцев, д.м.н., проф.

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н. Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва

Pneumonia in patient with influenza: key issues of diagnosis, treatment and prevention

A. A. Zaitsev

Main Military Clinical Hospital n.a. N. N. Burdenko of the Ministry of Defense of Russia, Moscow, Russia

Резюме

В статье проводится анализ литературных данных и результатов собственных исследований по проблемам диагностики и лечения пневмонии, развившейся на фоне гриппозной инфекции. Описана клинико-рентгенологическая картина различных форм пневмонии, возникшей на фоне гриппа, этиология заболевания, представлены рекомендации по противовирусной, антимикробной и симптоматической фармакотерапии.

Ключевые слова: грипп, пневмония, антимикробная терапия.

Summary

The article analyzes the literature data and the results of their own research on the diagnosis and treatment of pneumonia, developed on the background of influenza infection. The clinical and radiological picture of various forms of pneumonia is described. Emerged on the background of influenza, the etiology of the disease, recommendations for antiviral, antimicrobial and symptomatic pharmacotherapy are presented.

Key words: influenza, pneumonia, antimicrobial therapy.

Грипп и пневмония в настоящее время являются наиболее жизнеугрожающими заболеваниями человека. Так, согласно данным ВОЗ, в странах со средним уровнем доходов именно инфекции нижних дыхательных путей — пневмония и грипп занимают четвертое место среди ведущих причин смерти от различных заболеваний, уступая лишь инфарктам и сосудистым катастрофам, забирая на себя более 3 млн летальных исходов по всему миру [1].

Известно, что пневмония диагностируется у 5–38 % пациентов с гриппом А и у 10 % с гриппом В, в случае А/Н1N1/09 — в 50–96 % [2–5]. При этом в последние годы вирусы гриппа вследствие мутаций с образованием новых высокопатогенных подтипов смогли преодолеть межвидовой барьер, и это обусловило развитие целого ряда эпидемий по всему миру («птичий» грипп — А/Н5N1 в 1997 году, эпидемия «свиного» гриппа — А/Н1N1 в 2009-м и 2016-м).

Следует признать, что развитие пневмонии на фоне гриппа является непростой клинической задачей для практического врача и требует внедрения целого ряда подходов, способных привести к оптимизации

оказания помощи в подобного рода ситуациях [5, 6]. Анализ ключевых вопросов диагностики и лечения пневмонии, развившейся на фоне гриппа, и посвящена настоящая публикация.

Клиническая картина гриппозной инфекции включает широкий спектр проявлений от бессимптомного течения до развития вторичной бактериальной или первичной вирусной пневмонии и иных полиорганных осложнений [2–5, 7]. Инкубационный период продолжается в среднем 2–7 дней. Типичная гриппозная инфекция начинается обычно с резкого подъема температуры тела (38–40 °С), которая сопровождается ознобом, головокружением, болями в мышцах, головной болью и общей слабостью. Температура достигает максимума к концу первых — началу вторых суток болезни. К этому времени все симптомы гриппа максимально выражены. Ринорея, как правило, не наблюдается, напротив, больные часто жалуются на чувство сухости в носу и глотке. В ряде случаев появляется сухой напряженный кашель, сопровождающийся болью за грудиной. Длительность лихорадочного периода составляет в среднем 3–5 дней, общая продолжительность

заболевания — 7–10 дней. Снижение температуры тела сопровождается улучшением состояния пациента, однако явления постинфекционной астении могут сохраняться в течение 2–3 недель, что чаще всего наблюдается у пожилых больных. По степени тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы заболевания. Степень тяжести определяют выраженностью симптома общей интоксикации — показатели гипертермии, наличием неврологических симптомов, геморрагического синдрома и пр. В случае легкой формы гриппа температура тела может оставаться нормальной или повышаться не выше 38 °С, симптомы инфекционного токсикоза слабо выражены или отсутствуют; среднетяжелая степень характеризуется повышением температуры тела в пределах 38,5–39,0 °С, умеренно выраженным инфекционным токсикозом, слабостью, головной болью. Для тяжелой степени характерны повышение температуры тела до 40,0–40,5 °С, головокружение, бред, судороги, галлюцинации, рвота.

Пневмония при гриппозной инфекции может быть вызвана непосредственно вирусом (первичная или вирусная пневмония) или же сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией

(вторичная или вирусно-бактериальная пневмония) — развивается, как правило, через несколько дней после заболевания гриппом [4, 5, 7, 8].

Клиническая картина *первичной вирусной пневмонии* следующая: через 2–5 дней после типичного начала гриппа внезапно усиливаются кашель, боли в груди, появляется одышка [4–5, 7–8]. При аускультации легких выслушивают сухие и влажные хрипы, однако признаки уплотнения легочной ткани зачастую отсутствуют. В тяжелых случаях появляются выраженная одышка, тахипноэ, цианоз, кровохарканье. Апогеем проявления первичного вирусного поражения легких является развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). ОРДС при гриппе А/Н1N1/09 развивается в 10–40 % случаев [3–5, 8].

Чрезвычайно важно в амбулаторных условиях не пропустить больного с острой дыхательной недостаточностью (ОДН). Наиболее простым методом экспресс-диагностики дыхательной недостаточности является пульсоксиметрия, проведение которой должно быть реализовано во всех без исключения лечебных учреждениях [5], и использование современных инструментов прогноза [6]. К клиническим признакам прогрессирующей ОДН относятся [8]:

- нарушение дыхания (одышка, постепенное уменьшение объема дыхания);
- нарастающая неврологическая симптоматика (безразличие, агрессивность, возбуждение, заторможенность, кома);
- сердечно-сосудистые нарушения (тахикардия, стойкое повышение АД при гиперкапнии, декомпенсация сердечной деятельности).

При рентгенографии грудной клетки при вирусной пневмонии выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких [9], что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализуются в базальных отделах легких. В ряде случаев может наблюдаться небольшой плевральный выпот.

Нередкой ситуацией при гриппозной инфекции является объективная

недооценка рентгенологических данных, связанная с разрешающей способностью данного метода. Изменения в легких могут трактоваться рентгенологами как «сгущение легочного рисунка», «полнокровные легкие». В этой ситуации принципиальным является проведение компьютерной томографии, которая является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. При гриппозной пневмонии на компьютерной томографии (КТ) выявляют двусторонние инфильтраты в виде матового стекла или консолидации, имеющие преимущественно периферическое или субплевральное распространение и расположенные в нижних и средних зонах легких.

Классическая *вирусно-бактериальная пневмония* характеризуется чаще всего появлением фебрильной лихорадки, респираторной симптоматики в виде продуктивного кашля с мокротой, одышки и пр. на фоне некоторого улучшения общего самочувствия через 4–5 дней от начала заболевания (иногда спустя 1–2 недели) [4–5, 8].

При обследовании выявляют признаки уплотнения легочной ткани, влажные хрипы или крепитацию. Рентгенографическая картина легких при вторичной пневмонии может быть представлена комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации.

Наиболее частыми возбудителями вторичной бактериальной пневмонии являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* [4–5, 8].

В данном контексте стоит заметить, что в России в последние годы отмечается рост числа штаммов, устойчивых к пенициллину, цефалоспорином III поколения и макролидам [10]. По данным отечественного исследования, уровень устойчивости пневмококков к пенициллину, цефалоспорином III поколения и эритромицину в 2011/2012 годах составил 3,8; 2,8 и 15,4 % соответственно [10].

Другой важной проблемой является рост случаев заболевания, вызванных *Staphylococcus aureus*. Следует заметить, что частота встречаемости стафилококковой инфекции повышается во время эпидемии гриппа

[11–13] у пациентов с факторами риска (инвазивные процедуры, недавняя госпитализация, проживание в домах престарелых, нахождение в организованных коллективах, у военнослужащих) [5, 14–15].

При этом стафилококковая суперинфекция является одной из наиболее частых причин смерти больных, переносивших грипп. Клинически характеризуется признаками нарастающей гипоксемии и стремительным ухудшением состояния пациента.

Экспериментально доказано, что *S. aureus* характеризуется более высокой степенью адгезии по сравнению с *S. pneumoniae* в областях поражения дыхательных путей вирусом гриппа А. Во время эпидемии гриппа А/Н1N1/09 в 2009 году при изучении аутопсийного материала (легкие) умерших пациентов бактериальная инфекция была обнаружена в 29 % случаев (22 больных), при этом чаще всего выделялся пневмококк — 10 случаев и золотистый стафилококк — 7 штаммов, из которых 5 — MRSA [16]. В исследовании, проведенном в двух штатах США с декабря 2006 по январь 2007 года, было зарегистрировано 10 случаев инфекции, вызванной MPSA, из числа которых у 6 больных пневмония развилась на фоне гриппа и 6 пациентов умерли [17]. В другом наблюдении говорится о 16 пациентах с внебольничной инфекцией, вызванной MPSA, причем средний возраст заболевших — 30 лет. Летальность в данном исследовании составила 18 % [18]. В исследовании Cillóniz С. с соавт. (2011), включившем 3523 больных с ВП (15 % амбулаторных, 85 % госпитализированных в стационар), возбудитель был выделен у 32 % амбулаторных больных (514 штаммов) и у 44 % госпитализированных пациентов (1302 штамма). ВП, вызванная *S. aureus*, наблюдалась в 25 случаях, из них MRSA. Умерли 257 больных (7 %), наиболее высокая летальность наблюдалась при обнаружении *S. aureus*, грамотрицательных микроорганизмов, *P. aeruginosa* и в случае коинфекции [19]. В другом исследовании у пациентов с фатальным течением пневмонии, развившейся на фоне гриппа, были выявлены *Streptococcus pneumoniae* (12,3 %) и *Staphylococcus aureus* (10,9 %) [11].

Таблица 1
Лечение взрослых больных тяжелыми и осложненными формами гриппа [4–5, 8]

Препарат	Режим дозирования
Осельтамивир	150 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней (у пациентов в критическом состоянии возможно увеличение суточной дозы до 300 мг)
Занамивир	2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир в комбинации с имидазолилэтанамид пентадидовой кислотой	150 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг); 180 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней

При ведении пациента с гриппом важное значение имеют критерии прогрессирования заболевания [8]. К ним относятся:

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки более трех дней;
- появление одышки в покое или при физической нагрузке;
- цианоз;
- кровянистая или окрашенная кровью мокрота;
- боли в груди при дыхании и кашле;
- артериальная гипотония;
- изменение психического статуса.

При подозрении на вирусную, вирусно-бактериальную пневмонию в приемном отделении проводятся мероприятия по комплексной оценке состояния больного (частота дыхания, пульс, АД, диурез и пр.), рентгенография органов грудной клетки с целью уточнения характера поражения легких (пневмония, ОРДС), обязательное проведение пульсоксиметрии (SpO_2), ЭКГ, оценка прогноза, используя современные шкалы (SMART-COP) [4–6].

Больных с признаками ОДН (ЧД более 30 раз в минуту, SpO_2 ниже 90 %) и органной недостаточности (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.) необходимо незамедлительно

направлять в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4–5].

Перспективным, в том числе при первичном обращении больного за медицинской помощью, является внедрение метода по экспресс-диагностике гриппозной инфекции [5, 8]. Таковым является иммунохроматографический экспресс-тест для дифференцированного определения нуклеопротеиновых антигенов гриппа А и В по носоглоточному или назальному мазку или назальному смыву (аспираку). Чувствительность теста — 96 %, специфичность — 100 %.

При госпитализации пациента при подозрении на первично вирусное поражение легких должно осуществляться лабораторное обследование для идентификации возбудителя (ПЦР, МФА, ИФА).

Важное значение имеет определение биологических маркеров воспалительного ответа — С-реактивный белок, прокальцитонин [20]. При первичном вирусном поражении легких уровень С-реактивного белка и прокальцитонина, как правило, невысокий. Кроме диагностических моментов мониторинг уровня СРБ при ведении больного с вирусно-бактериальной пневмонией позволяет объективно оценивать эффективность проводимой терапии [20].

При первично вирусной пневмонии препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы — осельтамивир и занамивир [8, 21]. В связи с устойчивостью вируса гриппа А/Н1N1/2009 к блокаторам M_2 -каналов применение амантадина и римантадина в настоящее время нецелесообразно [21].

У больных тяжелыми формами пандемического гриппа А/Н1N1/2009 с развитием вирусной пневмонии является более высокая интенсивность вирусной репликации (вирусная нагрузка) и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом. В этой связи возможно увеличение дозы противовирусных препаратов: осельтамивир применяется по 150 мг два раза в сутки (300 мг в сутки) и удлинение курса лечения до 7–10 дней [4–5, 8]. Впрочем, стоит отметить, что в рамках исследований перспективность повышения дозы не была доказана.

У пациентов с нетяжелой ВП, развившейся на фоне гриппа, рекомендовано применение амоксициллина или клавуланата (целесообразно использовать более высокие дозы в расчете на амоксициллин — 2 г и более), «респираторных» фторхинолонов (левофлоксацин 750 мг — 1 г в сутки, моксифлоксацин) и цефдиторена (800 мг в сутки) — табл. 2.

Таблица 2
Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у амбулаторных пациентов

Группа	Препараты выбора	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний ¹ , не принимавших за последние 3 месяца АМП более 2 дней и не имеющих других факторов риска ²	Амоксициллин внутрь	Азитромицин, кларитромицин внутрь ³
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями ¹ и (или) принимавшими за последние 3 месяца АМП более 2 дней и (или) имеющих другие факторы риска ²	Амоксициллин или клавуланат внутрь	Левифлоксацин, моксифлоксацин, внутрь или Цефдиторен внутрь

Примечания: ¹ — ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение; ² — к факторам риска инфицирования редкими и (или) полирезистентными возбудителями относят пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, наличие госпитализаций по любому поводу в течение более двух суток в предшествующие 90 дней, внутривенная инфузионная терапия, наличие сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней; ³ — в районах с высоким (более 25%) уровнем устойчивости *S. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения альтернативных режимов терапии (респираторные фторхинолоны).

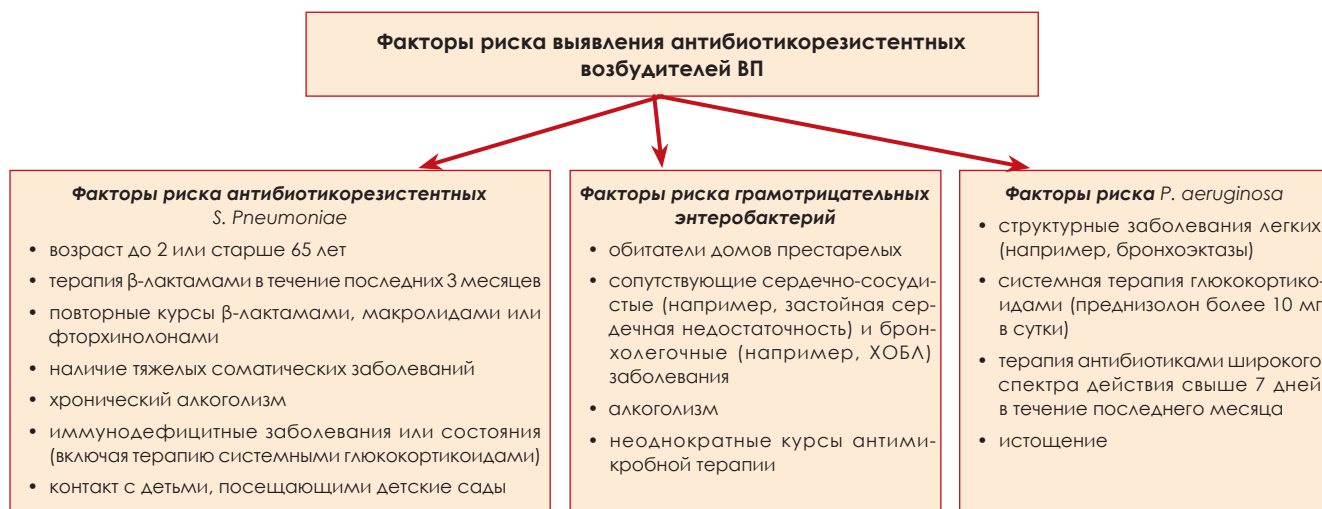


Рисунок 1. Факторы риска выявления антибиотикорезистентных микроорганизмов [41].

У госпитализированных пациентов (общетерапевтическое отделение) с ВП, развившейся на фоне гриппа, целесообразно внутривенное применение «защищенных» аминопенициллинов, цефалоспоринов с высокой антипневмококковой активностью (цефтаролин), респираторных фторхинолонов.

При планировании антимикробной терапии у больных с тяжелой ВП, развившейся на фоне гриппозной инфекции, необходимо понимать, что наиболее актуальными возбудителями в этой ситуации являются *S. pneumoniae* и *S. aureus* [4–5, 8]. Другим важным моментом при планировании антимикробной терапии

является выявление индивидуальных факторов риска выявления антибиотикорезистентных и высоковирулентных микроорганизмов, рис. 1.

Поэтому при тяжелой ВП у пациентов с гриппом наиболее целесообразно стартовое применение ингибиторзащищенных аминопенициллинов, цефтаролина в силу их более высокой антистафилококковой активности [5, 22]. Указанные препараты должны назначаться в комбинации с макролидом для внутривенного введения [5, 22], табл. 3. Применение такой комбинированной терапии с использованием макролидов при тяжелой ВП регламентировано клиническими рекомендациями [5, 22], так как такая комбинация улучшает прогноз [23]. Необходимо отметить, что макролиды, прежде всего 14- и 15-членные, помимо антимикробного действия, в том числе в отношении *Legionella pneumophila*, демонстрируют различные иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты [24, 25]. А при тяжелой ВП это важно, так как наблюдается выраженная дисрегуляция работы иммунной системы, что в свою очередь усиливает легочное повреждение и способствует неблагоприятному исходу.

Альтернативным режимом антибиотикотерапии тяжелой ВП является комбинация респираторного фторхинолона с цефалоспорином III поколения [22]. При отсутствии положительной динамики в течении заболевания при доказанной стафилококковой инфекции целесообразно

Таблица 3
Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой ВП [22]

1. Пациенты без факторов риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>¹ и аспирации
Амоксициллин / клавуланат, цефтаролин, ампициллин / сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим, цефепим, эртапенем внутривенно + азитромицин / кларитромицин внутривенно или Моксифлоксацин, левофлоксацин внутривенно + цефтриаксон, цефотаксим внутривенно Моксифлоксацин, левофлоксацин внутривенно + ванкомицин внутривенно или линезолид внутривенно ²
2. Пациенты с факторами риска инфицирования <i>P. aeruginosa</i>¹
Пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + ципрофлоксацин или левофлоксацин внутривенно ³ или Пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + аминогликозид II–III поколения ³ внутривенно + азитромицин или кларитромицин внутривенно или Пиперациллин / тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем / циластатин внутривенно + аминогликозид II–III поколения ⁴ внутривенно + моксифлоксацин или левофлоксацин внутривенно
3. Пациенты с подтвержденной или предполагаемой аспирацией
Амоксициллин / клавуланат, ампициллин / сульбактам, пиперациллин / тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин внутривенно или Цефтриаксон, цефотаксим внутривенно внутривенно + клиндамицин или метронидазол внутривенно
При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться осельтамивир ⁵ внутрь или занамивир ингаляционно

Примечания: ¹ — длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП; ² — при микробиологических и клинико-рентгенологических указаниях на *S. aureus*; ³ — левофлоксацин назначается в дозе 500 мг два раза в сутки; ⁴ — могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных (локальных) данных чувствительности *P. aeruginosa*; ⁵ — у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать осельтамивиру

назначение препаратов, обладающих высокой антистафилококковой и антипневмококковой активностью: цефтаролина, линезолида, ванкомицина [5, 8].

Следует отметить, что в настоящее время один из бета-лактамов — цефтаролин рассматривается как наиболее перспективный препарат для лечения внебольничной пневмонии. Цефтаролин имеет определенные преимущества при лечении больных с индивидуальными факторами риска инфицирования полирезистентными пневмококками (ПРП) (в том числе развитие пневмонии на фоне гриппа), в регионах с высокой распространенностью ПРП [22]. Отличительной особенностью цефтаролина от других бета-лактамов является его высокая афинность в отношении двух белков — ПСБ2а и ПСБ2х, определяющих устойчивость к метициллину у *S. aureus* и к пенициллину у *S. pneumoniae* [26–27]. Препарат активен в отношении штаммов, устойчивых к пенициллину, амоксициллину, цефалоспорином, макролидам и фторхинолонам [27–30]. Помимо всего прочего, цефтаролин эффективен против *S. aureus*, включая MRSA, *H. influenzae* и большинства энтеробактерий (за исключением штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра) [29].

В ходе сравнительного исследования активности цефтаролина и цефтриаксона *in vitro* в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекции нижних дыхательных путей, было выявлено, что цефтаролин продемонстрировал активность в 16 раз сильнее, нежели цефтриаксон против MSSA (МИК₉₀—0,25 против 4 мг/л), аналогичный показатель в отношении MRSA (МИК₉₀—2 против более 32 мг/л) и *S. pneumoniae* (МИК₉₀—0,12–0,25 мг/л против 1–2 мг/л) [31].

В ходе исследований препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность при лечении пациентов с внебольничной пневмонией [32–39], не уступая цефтриаксону как по ранней (69,5 vs 59,4 % на четвертые сутки терапии), так и по конечной клинической эффективности (84,3 vs 77,7 %) [33–35]. А в группе пациентов с ВП пневмококковой этиологии

эффективность цефтаролина составила 85,5 % (68,6 % в группе больных, получавших цефтриаксон). В ходе еще одного многоцентрового исследования, включившего 771 пациента с ВП, эффективность цефтаролина составила 84,1 %, тогда как цефтриаксон был эффективен в 74,2 % случаев [36].

В мета-анализе, включившем три исследования по внебольничной пневмонии, цефтаролин оказался более эффективным, нежели цефтриаксон [37].

В исследовании Maggiore С. с соавт. (2015) клиническая эффективность цефтаролина при лечении пациентов с ВП в отделении общего профиля составила 85 %, а в ОРИТ — 68 %. Стоит заметить, что клиническая эффективность цефтаролина у пациентов, получающих препарат в качестве второй линии, составила 84 % в ОРИТ и 86 % в коечном отделении [38]. В российском исследовании цефтаролин (+ макролид) при тяжелой ВП продемонстрировал высокую клиническую эффективность — 90,4 %, тогда как эффективность лечения с применением комбинации цефалоспорином III поколения и макролида составила 52,9 % [39].

Наиболее важное значение при тяжелом поражении легких как в рамках первично вирусного поражения легких, так и при вирусно-бактериальной пневмонии имеет раннее привлечение методов респираторной поддержки. При появлении первых признаков дыхательной недостаточности необходимо обеспечить ингаляцию кислорода через носовые катетеры или обычные лицевые маски. Начинают со средней скорости потока (5–7 л/мин.), при необходимости увеличивая до 10 л/мин., чтобы обеспечить приемлемый уровень оксигенации крови (РаО₂ более 60 мм рт. ст.; SpO₂ выше 90 %). При отсутствии показаний в немедленной интубации целесообразно использовать неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) через ротоносовую маску. Критериями неэффективности НВЛ являются отсутствие уменьшения частоты дыхания и улучшения оксигенации, а также отсутствие снижения РаСО₂ (у пациентов с исходной гиперкапнией) в течение 1–2 часов после инициации НВЛ. При наличии показаний перевод

на ИВЛ необходимо осуществлять безотлагательно. Показания для перевода пациента с тяжелой пневмонией на ИВЛ: абсолютные — остановка дыхания, нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение, нестабильная гемодинамика (АД_{сис.} ниже 70 мм рт. ст., ЧСС менее 50 уд./мин.); относительные — ЧДД менее 35 раз/мин., РаО₂/FiO₂ менее 150 мм рт. ст., повышение РаСО₂ более 20 % от исходного уровня, изменение ментального статуса.

При тяжелой рефракторной гипоксемии (РО₂/FiO₂ ниже 50) пациентам с ОРДС показано проведение экстракорпоральной оксигенации (ЭКМО) [40]. В настоящее время имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о возможных перспективах данного метода при тяжелых поражениях легких в рамках гриппозной инфекции.

Касаясь простых правил симптоматической терапии, следует отметить, что при гриппе следует избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) лицам в возрасте 18 лет и младше вследствие риска развития синдрома Рейе [7]. Предпочтение отдают ацетаминофену (парацетамол) или диклофенаку. В последние годы вновь наметилась тенденция к неоправданно широкому применению инфузионной терапии у больных с пневмонией с так называемой дезинтоксикационной целью. В данном контексте стоит напомнить, что при пневмонии нередко наблюдается повышение секреции антидиуретического гормона, что приводит к задержке жидкости, а дополнительная внутривенная инфузионная терапия порой может критически усугубить ситуацию. В подавляющем числе случаев, в том числе при тяжелой пневмонии, оральная гидратация является достаточной.

До настоящего времени использование системных глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелой ВП является предметом жарких дискуссий. Так, целесообразность их назначения рассматривается в первую очередь при тяжелой ВП, осложненной СШ [22]. Рекомендовано назначение гидрокортизона в дозе 200–300 мг в сутки в случае ВП, осложненной СШ

менее суток, при рефрактерном СШ или необходимости использования норадреналина (НА) в дозе, превышающей 0,5 мкг/кг/мин. Используется инфузионный путь введения гидрокортизона со скоростью 10 мг/час после нагрузочной дозы 100 мг. Через два дня необходимо оценить эффект от включения ГКС в схему терапии ТВП; длительность их назначения не должна превышать семь дней.

В последнее десятилетие усилились дискуссии по поводу целесообразности добавления низких доз ГКС в терапию ОРДС у больных без СШ. В исследованиях было показано, что пролонгированное введение метилпреднизолонa в низких дозах (1 мг/кг в сутки) при ОРДС наряду со снижением содержания ряда провоспалительных цитокинов приводило к более быстрому приросту коэффициента оксигенации, сопровождающемуся статистически значимым сокращением длительности ИВЛ [22]. В то же время необходимо принять во внимание тот факт, что пациенты с инфекционной природой ОРДС входили в данные исследования субпопуляционно, и только около половины из них приходилось на лиц с пневмонией. Осторожное отношение к назначению ГКС при ОРДС связано с неопределенностью временного окна для начала терапии, оптимального препарата (гидрокортизон, метилпреднизолон) и режима его дозирования [22].

В последние годы были проведены целый ряд РКИ и мета-анализов, показавших некоторые положительные аспекты применения кортикостероидов при тяжелой ВП [42–45]. В плацебо-контролируемом исследовании [42] применение метилпреднизона 0,5 мг/кг 12 часов в течение пяти дней у пациентов с ТВП с выраженной воспалительной реакцией (уровень С-реактивного белка более 150 мг/л) сопровождалось более низким риском клинической неудачи по сравнению с плацебо. В систематических обзорах были суммированы данные по использованию ГКС в лечении тяжелой ВП, по результатам которых оказалось, что применение ГКС уменьшает время до достижения пациентом стабильного состояния, сокращает длительность

пребывания в стационаре, уменьшает вероятность развития ОРДС и у необходимость в проведении ИВЛ. Применение кортикостероидов не было связано с увеличением частоты нежелательных явлений, отмечалось только развитие клинически незначимой гипергликемии. В то же время остаются нерешенными вопросы, какие кортикостероиды являются оптимальными, режимы их дозирования, длительность применения.

Стоит отметить, что в различных национальных документах по ведению больных с ВП отмечается сдержанное отношение к применению ГКС. Так, в рекомендациях Американского торакального общества [14] отмечено, что больные с тяжелой ВП и гипотензией, нуждающиеся в восполнении объема жидкости, должны быть обследованы на предмет скрытой надпочечниковой недостаточности и назначение ГКС целесообразно у пациентов с тяжелой ВП при доказанном дефиците кортизола. Напротив, в рекомендациях Европейского респираторного общества применение ГКС не рекомендовано, кроме случаев септического шока. В этой связи мнение ряда экспертов таково, что целесообразность назначения ГКС может рассматриваться в первую очередь при тяжелой ВП, осложненной СШ.

С целью профилактики тромбоэмболических осложнений на весь период ограниченной активности (постельный режим) рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина в профилактических дозах. Всем пациентам с тяжелой ВП показано назначение антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы, H_2 -блокаторы) для профилактики стрессовых язв.

Важнейшим мероприятием контроля за заболеваемостью гриппом является профилактическая вакцинация [21]. Введение гриппозной вакцины с целью профилактики гриппа и его осложнений, в том числе ВП, рекомендуется при наличии высокого риска осложненного течения гриппа. К группам риска относятся: дети старше 6 месяцев; учащиеся 1–11-х классов; обучающиеся в профессиональных образовательных организациях

и образовательных организациях высшего образования; взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных организаций, транспорта, коммунальной сферы); беременные женщины; взрослые старше 60 лет; лица, подлежащие призыву на военную службу; лица с хроническими заболеваниями, в том числе с заболеваниями легких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением.

Вакцинация в обязательном порядке рекомендуется медицинским работникам, осуществляющим лечение и уход за лицами, входящими в группы высокого риска осложнений гриппа.

Вакцинация гриппозной вакциной проводится ежегодно, оптимальное время для проведения вакцинации — октябрь, первая половина ноября [21].

У лиц с высоким риском осложнений гриппа возможно проведение химиопрофилактики гриппа [21, 46–47]. Схема профилактики осельтамивиром у взрослых: по 75 мг ежедневно один раз в сутки в течение семи дней. Прием препарата нужно начинать не позднее первых двух дней после контакта. Профилактическое действие продолжается столько, сколько длится прием препарата. Схема профилактики занамивиром: по две ингаляции (2×5 мг) один раз в сутки в течение семи дней [46–47]. Химиопрофилактика может проводиться как иммунизированным лицам, так и не прошедшим вакцинацию. Важно, что поствакцинальный иммунитет у взрослых формируется в среднем спустя две недели, поэтому применение противовирусных средств при наличии показаний рекомендовано именно в этот период.

Учитывая потенциальный риск формирования устойчивости, профилактическое применение ингибиторов нейраминидазы не рекомендуется для здоровых людей (не имеющих сопутствующих заболеваний, которые могут оказать влияние на развитие осложнений) [21, 47]. Эта профилактическая стратегия рекомендована лицам с высоким риском осложнений гриппа, которые не вакцинировались (или вакцинировались в течение

последних двух недель), для профилактики подтвержденных вспышек гриппа в домах престарелых, профилактики гриппа у невакцинированных медицинских работников, осуществляющих лечение больных с высококонтагиозной гриппозной инфекцией [21, 47].

Список литературы

1. Доступно на: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/
2. Nicholson K. Managing influenza in primary care // Blackwell Science. — 1999. — p. 106.
3. Offenstadt G., Bonmarin L., Guidet B., et al. Severity of pH1N1 influenza A // Crit Care Med. — 2011. — 39(4). — P. 925–6.
4. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Черняев А. А. с соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа. Доступно на http://www.volgmed.ru/uploads/files/2014-11/34233-nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_tyazhelyh_form_grippa_2013_www_pulmonology_ru.doc.
5. Овчинников Ю. В., Зайцев А. А., Синопальников А. И., Крюков Е. В., Харитонов М. Ю., Чернов С. А., Макаревич А. М. Внебольничная пневмония у военнослужащих: тактика ведения и антимикробная терапия. Военно-медицинский журнал. 2016; Т. 337. № 3: 4–14.
6. Зайцев А. А., Овчинников Ю. В., Чернов С. А., Кондратьева Т. В. Применение шкал оценки тяжести состояния больных внебольничной пневмонией у пациентов молодого возраста. Военно-медицинский журнал. 2014; Т. 335. № 3: 31–38.
7. Зайцев А. А., Синопальников А. И. Грипп: диагностика и лечение. РМЖ. 2008. Т. 16. № 22. С. 1494–1500.
8. Зайцев А. А., Щеголев А. В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе А (H1N1/09): практические рекомендации. Военно-медицинский журнал. 2016. Т. 337. № 3. С. 39–46.
9. Nicolini A., Ferrera L., Rao F., Senarega R., Ferrari-Bravo M. Chest radiological findings of influenza A H1N1 pneumonia // Rev Port Pneumol. — 2012. — 18(3). — P. 120–7.
10. Отчет по проекту ЦЕРБЕРУС. Смоленск: НИИАХ; 2014.
11. Maruyama et al. Outcomes and Prognostic Features of Patients with Influenza Requiring Hospitalization and Receiving Early Antiviral Therapy: A Prospective Multicenter Cohort Study. Chest 2016; 149: 526–534.
12. Hayashi Y., Vaska V., Baba H., et al. Influenza-associated bacterial pathogens in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection: impact of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Queensland, Australia. Intern Med J. 2012; 42 (7): 755–60.
13. Rice T., Robinson L., Uyeki T., et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. Crit Care Med. 2012; 40 (5): 1487–98.
14. Mandell L., Wunderink R., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (2): S27–72.
15. Теницкий А. Ф., Скипин М. В., Зайцев А. А. Внебольничная пневмония у лиц с повышенным риском возникновения заболевания. Военно-медицинский журнал. 2004. № 6: 61.
16. Louie J., Jean C., Chen T., et al. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1) — United States, May–August 2009 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. — 2009. — 58 (38). — P. 1071–1074.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza—Louisiana and Georgia, December 2006–January 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56 (14): 325–9.
18. Thomas R., Ferguson J., Coombs G., Gibson P. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: a clinical audit. Respiriology. 2011; 16 (6): 926–31.
19. Cillóniz C., Ewig S., Polverino E., et al. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. Thorax 2011; 66: 340–346.
20. Зайцев А. А., Овчинников Ю. В., Кондратьева Т. В. Биологические маркеры воспаления при внебольничной пневмонии. Consilium Medicum. 2014; Т. 16. № 11: 36–41.
21. Зайцев А. А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. Русский медицинский журнал. 2009; Т. 17. № 23: 1525–1529.
22. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых, 2014.
23. Asadi L., Sligl WJ, Eurich DT, et al. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2012; 55: 371–380.
24. Zarogoulidis P., Papanas N., Kioumis I., Chatzaki E., Maltezos E., Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. Eur J Clin Pharmacol 2012; 68: 479–503.
25. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Клиническая эффективность и безопасность ступенчатой монотерапии азитромицином у пациентов с внебольничной пневмонией в условиях стационара. Фарматека. 2006; № 16: 11.
26. File T., Wilcox M., Stein G. Summary of ceftaroline fosamil clinical trial studies and clinical safety. Clin Infect Dis 2012; 55 (Suppl. 3): 173–80.
27. Saravolatz L., Stein G., Johnson L. Ceftaroline: a novel cephalosporin with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Clin Infect Dis 2011; 52: 1156–63.
28. Brown S., Traczewski M. In vitro antimicrobial activity of a new cephalosporin, ceftaroline, and determination of quality control ranges for MIC testing. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 1271–4.
29. Козлов Р. С., Голуб А. В. Цефтаролин — sui generis. Клин микробиол антимикроб химиотер 2013; Том 15, № 2: 124–130.
30. Pfaller M., Mendes R., Castanheira M., Flamm R., Jones R., Sader H. Ceftaroline Activity Tested Against Bacterial Isolates Causing Community-acquired Respiratory Tract Infections and Skin and Skin Structure Infections in Pediatric Patients From United States Hospitals: 2012–2014. Pediatr Infect Dis J. 2017; 36 (5): 486–491.
31. Biedenbach D., Iaconis J., Sahn D. Comparative in vitro activities of ceftaroline and ceftiraxone against bacterial pathogens associated with respiratory tract infections: results from the AWARE surveillance study. J Antimicrob Chemother. 2016; 71 (12): 3459–3464.
32. Scott L. Ceftaroline Fosamil: A Review in Complicated Skin and Soft Tissue Infections and Community-Acquired Pneumonia. Drugs. 2016 Nov; 76(17): 1659–1674.
33. File T., Low D., Eckburg P., et al. Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double blinded, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftiraxone in patients with community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2010; 51: 1395–405.
34. Eckburg P., Friedland H., Liorens L., et al. Day 4 Clinical Response of Ceftaroline Fosamil Versus Ceftiraxone for Community-Acquired Bacterial Pneumonia. Infect Dis Clin Pract 2012; 20 (4): 254–60.
35. Rank D., Friedland H., Laudano J. Integrated safety summary of focus 1 and focus 2 trials: phase iii randomized, double-blind studies evaluating ceftaroline fosamil for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. J Antimicrob Chemother 2011; 66 (Suppl 3): iii53–9.
36. Zhong N., Sun T., D'Souza G., et al. Ceftaroline fosamil versus ceftiraxone for the treatment of Asian patients with community-acquired pneumonia: a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority with nested superiority trial. Lancet Infect Dis 2015; 15 (2): 161–71.
37. El Hajj M., Turgeon R., Wilby K. Ceftaroline fosamil for community-acquired pneumonia and skin and skin structure infections: a systematic review. Int J Clin Pharm. 2017; 39 (1): 26–32.
38. Maggiore C., Vazquez J., Guervil D., et al. Ceftaroline fosamil for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia in the intensive care unit. Ther Clin Risk Manag. 2015; 11: 557–63.
39. Зайцев А. А., Кондратьева Т. В., Макаревич А. М., Смирнов А. Д. Анализ клинической эффективности и безопасности цефтаролина фосамила в лечении больных внебольничной пневмонией тяжелого течения. Практическая пульмонология. 2016. № 2. С. 72–79.
40. Крюков Е. В., Моргачев В. В., Шарипов Р. Х., Стец В. В., Зайцев А. А. Экстракорпоральная мембранная оксигенация. Респираторная медицина. Руководство / Москва, 2017. Том 3 (2-е издание): 397–405.
41. Синопальников А. И., Зайцев А. А. Медленно разрешающаяся / неразрешающаяся внебольничная пневмония. РМЖ. 2009; Т. 17. № 5: 361–367.
42. Torres A., Sibila O., Ferrer M., et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high in ammatory response: a randomized clinical trial. JAMA 2015; 677–86.
43. Siemieniuk R., Meade M., Alonso-Coello P, et al. Corticosteroid Therapy for Patients Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163: 519–28.
44. Wan Y., Sun T., Liu Z., et al. Efficacy and Safety of Corticosteroids for Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest 2016; 149: 209–19.
45. Feldman C., Anderson R. Corticosteroids in the adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: an appraisal of recent meta-analyses of clinical trials. J Thorac Dis 2016; 8: 162–71.
46. Doll M., et al. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 2990.
47. Antiviral drugs for seasonal influenza 2017–2018. Med Lett Drugs Ther. 2018; 1; 60 (1537): 1–4.

