

# ОРИ, грипп – инфекционные осложнения, опыт 2009–2019 гг.

**В.М. Мавродий<sup>1</sup>, В.Ю. Артёменко<sup>1</sup>, А.П. Смоляной<sup>2</sup>, Ю.Н. Крыжановский<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>МЦ «INTO-SANA», г. Одесса

<sup>2</sup>Одесская областная клиническая больница

<sup>3</sup>Одесский национальный медицинский университет

В статье представлен опыт ведения острых респираторных инфекций (ОРИ), гриппа за 2009–2019 гг., инфекционные осложнения ОРИ/гриппа, объективных исследований и показаний к госпитализации. Сделан вывод о необходимости раннего приема прямых противовирусных препаратов (ППП). Во всех случаях выявления вирусно-бактериальной пневмонии (ВБП) показана госпитализация в связи с высоким риском быстрого формирования острого повреждения легких (ОПЛ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), особенно у лиц с ожирением, сахарным диабетом и поздним обращением.

Основная тактика лечения заключается в применении ППП и антибиотиков. Представлена дыхательная поддержка ВБП с применением неинвазивной и инвазивной вентиляции легких (НИВЛ, ИВЛ). Выбор антибиотиков зависит от тяжести и вида инфекционного осложнения, риска наличия штаммов, устойчивых к метициллину.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции, грипп, прямые противовирусные препараты, антибиотики, дыхательная поддержка.

## ARI, influenza - infectious complications, experience 2009–2019

**V.M. Mavrodiy, V.Yu. Artyomenko, A.P. Smolyanoy, Yu.N. Kryzhanovsky**

The article presents the experience of acute respiratory infections (ARI), influenza in 2009–2019, infectious complications of ARI / flu, objective studies and indications for hospitalization. The conclusion is made about the need for early administration of direct antiviral drugs (SPP). In all cases of detection of viral bacterial pneumonia (PFS), hospitalization is indicated due to the high risk of rapid formation of acute lung injury (ARP), acute respiratory distress syndrome (ARDS), especially in individuals with obesity, diabetes mellitus and late circulation.

The main treatment tactic is the use of PPP and antibiotics. Respiratory support for PFS using non-invasive and invasive ventilation (NIVL, IVL) is presented. The choice of antibiotics depends on the severity and type of infectious complication, the risk of strains resistant to methicillin.

**Key words:** acute respiratory infections, influenza, direct antiviral drugs, antibiotics, respiratory support.

## ГРІ, грип – інфекційні ускладнення, досвід 2009–2019 рр.

**В.М. Мавродій, В.Ю. Артеменко, О.П. Смоляний, Ю.М. Крижанівський**

У статті наведено досвід ведення гострих респираторних інфекцій (ГРІ), грипу за 2009–2019 рр., інфекційні ускладнення ГРІ/грипу, об'єктивних досліджень і показань до госпіталізації. Зроблено висновок щодо необхідності і раннього вживання прямих противірусних препаратів (ППП). У всіх випадках виявлення вірусно-бактеріальної пневмонії (ВБП) показана госпіталізація у зв'язку з високим ризиком швидкого формування гострого пошкодження легень (ГПЛ), гострого респираторного дистрес-синдрому (ГРДС), особливо в осіб з ожирінням, цукровим діабетом і пізнім зверненням.

Основна тактика лікування полягає у застосуванні ППП і антибіотиків. Представлена дихальна підтримка ВБП із застосуванням неінвазивної і інвазивної вентиляції легень (НИВЛ, ІВЛ). Вибір антибіотиків залежить від тяжкості і виду інфекційного ускладнення, ризику наявності стійких до метициліну штамів.

**Ключові слова:** гострі респираторні інфекції, грип, прямих противірусні препарати, антибіотики, дихальна підтримка.

Анализ каждого эпидпериода дополняет знания об особенностях течения ОРИ, гриппа, эффективности ППП средств, терапии инфекционных осложнений, интенсивной терапии (WHO, ERS, 2009–2019) [4, 6, 8, 15, 21, 22, 27–35]. Например, расширилась этиология ОРИ – респираторные вирусы: гриппа и парагриппа, аденовирусы, риносинциальные вирусы (РСВ), герпесвирусы, коронавирусы, энтеровирусы, метапневмовирусы; более того, стрептококки, стафилококки, менингококки, гемофильная палочка, микоплазмы, хламидии и др. Утвердилось мнение об инициаторном значении в формировании инфекционных и неинфекционных осложнений вирусов гриппа А и В.

Верификация ОРИ, гриппа А и В возможна после вирусологического исследования, поэтому необходимо в первые 2–3 дня организовать забор мазка из носоглотки для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в реальном времени. Забор мазка следует рекомендовать при первых признаках простуды. Образец можно хранить при температуре до +4 °С не более 24 ч [17]. Для понимания этиологической роли стараемся проводить ПЦР-диагностику гриппа во всех возможных случаях первого контакта и обязательно при тяжелом течении или осложнениях, сепсисе, раннем ОПЛ, ОРДС и др.

В нашей практике за сезон 2015–2016 гг. грипп выделяли в 23% случаев, грипп рода А/Н1N1 – 81%, А/Н3N2 – 11%, грипп рода В – 8%. В течение сезона 2016–2017 гг. грипп выделяли в 45% случаев, А/Н1N1 – 17%, грипп А/Н3N2 – 82%, грипп В – 1%. В течение сезона 2017–2018 гг. грипп выделяли в 21% случаев, А/Н1N1 – 7%, грипп А/Н3N2 – 3%, грипп В – 90%. В сезон 2018–2019 гг. грипп выделяли в 36% случаев, А/Н1N1 – 13%, грипп А/Н3N2 – 85%, грипп В – 2%. Эпидсезоны 2015–2016 гг. и 2018–2019 гг. отличаются значительным количеством пневмоний. Лечение ОРИ, гриппа начинают, не ожидая результата ПЦР-диагностики [3, 4, 7, 10, 11–13, 17, 23, 26, 32–35]. Отрицательный результат на грипп А и В не исключает наличие другой вирусной инфекции. Например, в сезон 2018–2019 гг., чаще всего выявляли парагрипп, аденовирусы, РСВ, группу герпеса.

Клинически дифференцировать этиологию ОРИ, гриппа не представляется возможным. Поэтому, принимая во внимание возможные тяжелые последствия гриппа, все случаи, особенно в эпидпериод, следует рассматривать как грипп. За период наблюдения (2009–2019 гг.) нами зарегистрировано 18 очагов контактного инфицирования (грипп А/Н1N1 или А/Н3N2) с заболеванием разных членов семьи. К примеру, в

одной семье у беременной вирусная инфекция заключалась в формировании острого катарального бронхита с легким течением, далее возник острый бактериальный тонзиллофарингит у мужа, затем заболел ВБП отец (летальный исход) и, наконец, у матери через неделю ВБП (с выздоровлением).

Особое внимание уделяли лицам группы риска по тяжелому течению ОРИ, гриппа, формированию осложнений:

- с ожирением (ИМТ  $\geq 32$  кг/м<sup>2</sup>),
- сахарным диабетом,
- хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ),
- сердечно-сосудистой патологией,
- хронической болезнью почек (ХБП),
- анемией,
- вторичным иммунодефицитом (например, алкоголизм, наркомания, кахексия, цирроз печени, применение иммунодепрессантов, онкопатология),
- долевой или двусторонней пневмонией,
- постоянным приемом ацетилсалициловой кислоты,
- беременным.

Формирование инфекционных осложнений ОРИ, гриппа объясняется тем, что в условиях местного иммунодефицита вирусная инфекция способствует трансформации сапрофитной флоры в патогенную или активации патогенной флоры полости рта, бронхального дерева. Следующее значение имеет транслокация вируса из места внедрения в другие отдаленные органы и системы [13, 14, 25]. Очевидно значение того, что абсолютное большинство пациентов при манифестации ОРИ, гриппа не принимают ППП. Например, при ХОЗЛ именно бактериальная инфекция обуславливает появление внутриальвеолярной воспалительной экссудации и рентгенологически верифицируемого инфильтрата ткани легкого или гнойного трахеобронхита. По-прежнему 82% больных поступает в стационар через 4–5 дней от начала клинических проявлений вирусной инфекции.

Принципиальной позицией в назначении ППП является как можно быстрее начало их приема с момента возникновения симптомов, желательно не позднее первых 24–48 ч заболевания [13, 16, 19, 23]. Поэтому во всех случаях лечение ОРИ, гриппа ППП начинаем при первом обращении. Это связано с тем, что при первом контакте не представляется возможным дифференцировать грипп и вероятность тяжести его течения (от легких катаральных явлений до молниеносного течения с формированием токсического геморрагического отека легких, фатальной геморрагической пневмонии в течение суток), возможных осложнений и исход.

Современными ППП при вирусах гриппа типа А и В являются: осельтамивир, занамивир, имидазолилэтанамид; при вирусах гриппа В – римантадин. Первые два по механизму действия являются антинейроаминидазными, третий – антинуклеопротеиновым, римантадин – антирепликативным [3, 7, 13, 15, 25]. Осельтамивир назначают по 75 мг (в тяжелых случаях гриппа, пневмонии и беременным 150 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней, в тяжелых случаях до 7–10 дней. Зарегистрированы случаи, когда осельтамивир демонстрировал эффективность при назначении на 10-е сутки течения ВБП (А/Н1N1). Занамивир применяют по 10 мг 2 раза в сутки, 5 дней (препарат выбора у беременных). Имидазолилэтанамид по 90 мг (в тяжелых случаях 180 мг/сут) 1 раз в сутки, 5–7 дней. Можно отметить, что имидазолилэтанамид воздействует не только на вирус гриппа, но и на другие вирусы иницирующие ОРИ. В тяжелых случаях гриппа показаны положительные результаты одновременного назначения осельтамивира по 300 мг/сут и имидазолилэтанамида 180 мг/сут в течение 7–10 дней [14, 17, 26, 29, 33]. Римантадин применяют по 100 мг 2 раз в сутки, лицам старше 65 лет – 100 мг/сут, детям 5 мг/кг/сут, 5 дней.

Следует отметить, что в реальных условиях в абсолютном большинстве случаев пациенты принимают иммуномодуляторы. В этой связи проводим беседу о необходимости приема ППП. Кроме этого, в числе «антипростудных» препаратов обсуждаются симптоматические средства, которые могут назначаться при ОРИ не вместо, а вместе с ППП.

Достаточно часто (42%, обследовано 192 человека) ОРИ, грипп сочетаются с герпетической инфекцией (48%, по данным метода ПЦР), цитомегаловирусной (28%), Эпштейна-Барр (20%). При клинических проявлениях герпеса обосновано назначение противовирусного аналога нуклеозидов. Ацикловир (Герпевир) применяют внутрь 2 г/сут в течение 10 дней. В случаях моноцитоза и выявлении цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр назначаем ингибитор ДНК-полимеразы – валацикловир (Вальтровир) по 500–1000 мг 2 раза в сутки, 10 дней.

В целом за период 2009–2019 гг. мы наблюдали следующие инфекционные вирусно-бактериальные осложнения ОРИ, гриппа: ВБП, ОПЛ, ОРДС, плевриты, инфекционное обострение ХОЗЛ и бронхиальной астмы, острый гнойный трахеобронхит, острый бактериальный риносинусит, тонзиллофарингит / тонзиллит, средний отит, поражение сердца (миокардит, перикардит, инфекционный эндокардит), головного мозга (арахноидит, энцефалит, менингит), синдром Гийена-Барре, сепсис и обострение хронических инфекций, в том числе вирусных.

Для верификации инфекционного осложнения ОРИ, гриппа показаны дополнительные исследования. Например, микроскопия мазка мокроты, окраска образцов по Граму и Цилю-Нильсену, микробиологическое исследование. При подозрении на бактериемию необходим посев крови, желателен до назначения антибиотиков. Контрольные показатели включают: анализ крови, биохимические исследования, газы крови, рентгенографию, спиральную КТ или МРТ соответствующих органов и другие исследования по показаниям.

Для врача первого контакта трудно решить вопрос госпитализации. В этом ему помогут современные принципы медицинской сортировки заболевших ОРИ, гриппом, которые выделяют следующую группу для госпитализации:

- сатурация < 92% (у беременных < 94%),
- частота дыхания > 20 в мин,
- сердечных сокращений > 120 в мин,
- пиковая объемная скорость выдоха < 33%,
- артериальное давление < 100/60 мм рт.ст.,
- нарушение сознания, гипертермия  $\geq 38,5$  °С,
- возраст  $\geq 65$  лет,
- кровохарканье,
- органная недостаточность [21, 22].

При ОРИ, гриппе предложены три стратегии антибиотикотерапии [22]:

- отказ от применения антибиотиков, т.к. на вирусы они не действуют, не являются средством профилактики инфекционных осложнений;
- отсроченное применение антибиотиков в случаях ухудшения клинического состояния, отсутствии положительной динамики в течение 2–3-х дней;
- обязательное применение при тяжелом состоянии пациента, с наличием инфекционных осложнений (например, ВБП, острый бактериальный тонзиллофарингит), пациент относится к группе высокого риска тяжелых осложнений (болезни сердца, легких, почек, печени), возраст  $\geq 65$  лет, наличие сахарного диабета, ХСН, прием глюкокортикостероидов.

Одним из грозных осложнений ОРИ, гриппа является ВБП [20, 22, 28, 33]. При обсуждении рентгенологической верификации ВБП следует помнить, что рентгенологические изменения могут быть неспецифическими, полная картина поражения легочной ткани отмечается только на 3–7-й день болезни. При выслушивании легких выявляли несоответствие

рентгенологической картины и скудных аускультативных феноменов, иногда только ослабленное или жесткое дыхание. Зачастую аускультативные данные могут вовсе отсутствовать. В этой связи всем настоятельно рекомендуем проведение компьютерной томографии (КТ) легких как экспертного метода. В случаях вирусной инфекции очаговые изменения, как правило, двухсторонние. Сливные инфильтративные затемнения могут симулировать картину кардиогенного отека легких, тромбозов легочной артерии. Чаще изменения находятся в базальных отделах легких. Сразу может присутствовать небольшой плевральный или междолевой выпот, обычно это ожидается на 2-й неделе от начала заболевания. Наиболее часто сначала бывают рентгенпризнаки «матового стекла» или облачка, консолидации, пятнистые и узелковые тени. Плохой прогноз ассоциируется с двусторонним поражением, наличием более 4 очагов, признаков ОПЛ, ОРДС [2, 7, 20]. Особенно настораживает несоответствие клинико-инструментальных данных относительно стабильного состояния пациента и сатурации  $\leq 90$ –92%. При ВБП клиника дыхательной недостаточности опережает рентгенологические изменения (объем и интенсивность инфильтрации).

В общем анализе крови лейкоцитоза нет, скорее лейкопения; лейкоцитоз возможен в дальнейшем при присоединении бактериального фактора к воспалительному процессу; лимфопения, хотя возможен относительный лимфоцитоз; моноцитоз, тромбоцитопения (34%). Можно выявить несоответствие объема поражения легких и показателей анализа крови. Вместе с тем может быть палочкоядерный сдвиг до 20% даже при лейкопении. Для гриппа характерны ранние системные и внесистемные осложнения, поэтому при первом контакте оценивали уровни креатинина, глюкозы, амилазы, билирубина, АЛТ, АСТ, КФК, МБ-КФК, тропонинов, ЛДГ, ПТИ, МНО, АЧТВ; проводили анализ ЭКГ, ЭхоКГ и др., дифференциальную диагностику инфекционных и неинфекционных осложнений [7, 9, 10, 25]. Степень бронхообструкции верифицировали методом пикфлоуметрии, спирометрии и/или оценки анамнеза астмы, ХОЗЛ.

Из общего числа пневмоний, наблюдаемых в 2009–2019 гг., проанализировано 436 случаев, так как не всегда представляется возможным провести ПЦР-диагностику гриппа [14, 16]. Среди факторов риска развития тяжелой пневмонии чаще встречали ожирение (32%), предшествующее ХОЗЛ (31%), болезни сердца и сосудов (27%), сахарный диабет (21%), вторичный иммунодефицит (18%), патологию печени (12%). Можем подтвердить мнение о преимущественном формировании ВБП у лиц со значимой сопутствующей патологией [8, 10, 25]. Гематологические изменения дополнительно свидетельствуют о наличии вторичного иммунодефицита. Это позволяет согласиться с тезисом о том, что инфекцией не заражаются – инфекция выбирает.

Все случаи подозрения на ВБП подлежат госпитализации [10, 11, 21–23]. Следует учитывать скорость развития ОПЛ, ОРДС. Неоднократно наблюдали наступление острой дыхательной недостаточности (ОДН) через 4–6 ч после госпитализации. Практически у всех лиц, поступивших в стационар через 4–5 дней после начала ОРИ, наблюдались инфекционные и неинфекционные осложнения. Определены показания к госпитализации в отделение анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ): наличие признаков гипоксемии, ОПЛ, ОРДС, нарушения витальных функций, недостаточности других органов и систем, ранних осложнений. В нашей практике стараемся госпитализировать пациентов в ОАИТ (82%), а после дообследования, дифференциальной диагностики, устранения гипоксемии и стабилизации состояния переводить в соматическое отделение. Известно, что раннее ОПЛ с развитием ОРДС, тяжелая ВБП являются основными причинами смерти (WHO, ERS, 2009–2019) [27, 28, 30–35]. Лечение в условиях ОАИТ продолжается от 2–3 дней до 2–4 нед.

Промедление с применением ППП и антибиотиков опасно. Выбор антибиотиков в случаях ВБП на старте не требует назначения препаратов резерва (как, например, при тяжелом течении бактериальной пневмонии) и особо не зависит от группы пневмонии (III группа – 71%, IV группа – 29%). Достаточно назначение защищенных от бета-лактамаз аминопенициллинов или цефалоспоринов III поколения, например: амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки или цефоперазон/сульбактам (Гепациф Комби) 2 г 2 раза в сутки, цефтазидим (Цефлум) внутривенно 2 г 2 раза в сутки в сочетании с левофлоксацином (Флоксисум) внутривенно 500 мг 1 раз в сутки или, при нетяжелом течении, с азитромицином (Азимед) 500 мг (беременным – спирамицин). При выборе антибиотиков учитывают наибольшую вероятность наличия (мониторинг проводим ежеквартально): *S. pneumoniae* (41% случаев), *Str. spp.* – 28%, *S. aureus* (8%), *Kl. pneumoniae* (5%), *P. aeruginosa* (4%), *E. coli* (2%).

Сохранение гипертермии, явлений ОДН, уровень прокальцитонина не являются показаниями для замены антибиотиков на резервную терапию. Особенно опасно раннее применение антибиотиков резерва у пациентов, переведенных на ИВЛ. Основными показаниями для усиления антибактериальной терапии являлись: появление лейкоцитоза, обильной гнойной мокроты, значимое повышение уровня прокальцитонина, СРБ. Наш опыт показывает, что если пациент находился на терапии антибиотиками первого ряда до начала появления лейкоцитоза, а затем был переведен на антибиотики резерва, отключение от ИВЛ происходило через 24–72 ч.

В случаях ВБП тяжелого течения при сахарном диабете, проведении интенсивной терапии в ОАИТ применяют фторхинолон III–IV поколений – левофлоксацин (Флоксисум) внутривенно 500 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин внутривенно 400 мг/сут в сочетании с антисинегнойным цефалоспорином III–IV поколений – цефоперазон/сульбактам (Гепациф Комби) 2 г 2 раза в сутки, цефепим (Квадроцеф) 2 г 2 раза в сутки. В резерве карбапенем, например меропенем (Мепенем) внутривенно капельно или болюсом 1 г 3 раза в сутки, аминогликозид III поколения амикацин (Амицил) 15 мг/кг, до 1,5 г/сут в одно введение; линезолид (Линезолидин) внутривенно 600 мг 2 раза в сутки. Если возможный объем вводимой жидкости ограничен, то применяют гликопептид – тейкопланин (Глитейк) внутривенно болюсом 400 мг 2 раза в сутки в течение 1–2 дней, затем 400 мг/сут.

Выбор антибиотиков обоснован риском инфицирования грамотрицательными бактериями, *P. aeruginosa*, анаэробами, наличием штаммов устойчивых к метицилину (MRSA), другой резистентной флоры. В случаях выделения *Kl. pneumoniae* или *Kl. oxytosa* возможно применение третьего антибиотика по результатам чувствительности. Наши неблагоприятные исходы ВБП (8%) сопровождалась выделением клебсиеллы, псевдомоны, которые были практически нечувствительными к антибиотикам.

Пациентам с вторичным иммунодефицитом, нейтропенией, сахарным диабетом, ранее получавшим глюкокортикостероиды, с афтозным стоматитом, выделением грибковой флоры (*S. albicans* в 11% случаев) дополнительно назначали флуконазол (400–200 мг/сут) или вориконазол (400 мг/сут). Во всех случаях с первой дозой антибиотика начинали применение антибиотикоустойчивых лактобактерий.

Контроль антибактериальной терапии учитывал результаты бактериологического исследования мокроты, бронхиального смыва, плевральной жидкости или крови. В целом у больных ВБП I–II групп через 3–4 дня после достижения клинического эффекта парентеральное введение антибиотиков может быть заменено на пероральное (ступенчатый подход), до 10 дней, под контролем уровня прокальцитонина; альтернатива – пероральное применение антибиотиков. В III–IV группах ВБП проводи-

ли деконтаминацию ротоглотки и кишечника, контроль рисков сепсиса, ОРДС, гипоксемии (контроль сатурации, газов крови –  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , лактата); продолжительность интенсивной антибактериальной терапии до 14 дней, при стафилококковой и грамотрицательной флоре до 21 дня.

Вследствие ОПЛ развивается ранняя ОДН, которая при отсутствии эффекта терапии прогрессирует до развития ОРДС. Принципиальная схема дыхательной поддержки при ВБП включает следующие последовательные этапы: в случаях снижения сатурации < 92%, респираторного индекса (РИ) < 300 мм рт.ст. назначали оксигенотерапию под контролем пульсоксиметрии, скорость потока 4–6 л/мин, в течение 1–2 ч (64% больных); если недостаточно, то применяют высокопоточковую оксигенотерапию (13–15 л/мин).

При неэффективности (например,  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт.ст.,  $\text{pH} < 7,35$  ед.,  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт.ст., отсутствие прироста  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  до 200 мм рт.ст., ЧД более 20–25 в 1 мин) – перевод на инвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, СИПАП-терапия (Continuous Positive Airway Pressure – CPAP). При развитии ОРДС предпочтительны режимы PSV и BiPAP (Pressure Support Ventilation – PSV, аппараты Ventilogik LS, Ventimotion 2), чем CPAP. В течение первых суток нахождения в ОАИТ, НИВЛ проводится постоянно с короткими перерывами длительностью 10–20 мин, давление на выдохе от 4 до 15–20 см вод.ст., минимально необходимое [1, 15, 19, 20].

Если НИВЛ противопоказана (лицевая травма) или после начала в течение 1–2 ч неэффективна, развивается ОРДС ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  до 100 мм рт.ст.): сохранение ОДН при 100% подаче кислорода, сатурация < 90%, ЧД > 30–35 в 1 мин, ЧСС > 110–120 в 1 мин, АД < 100/60 мм рт.ст.,  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт.ст.,  $\text{pH} < 7,2$  ед.,  $\text{PaO}_2 < 60$  мм рт.ст.; нестабильная гемодинамика, признаки нарушения сознания показан перевод на ИВЛ (11% больных).

Если принято решение о начале ИВЛ, то стратегия при ВБП следующая: режим «протективной вентиляции»; основная задача – обеспечить адекватный минутный объем вентиляции при минимальном риске волюмо- и баротравмы легких. Использовали режимы контроля по объему (VC) и давлению (PC), вспомогательный режим (SIMV + vol.contr., аппарат Servo-i). Седация и адаптация к ИВЛ проводится инфузией дексметомедамина 0,25–3 мкг/кг/ч.

Соблюдаем следующие параметры ИВЛ: по возможности  $\text{FiO}_2$  0,8–0,6–0,4; дыхательный объем – 8 мл/кг, затем 6 мл/кг идеальной массы тела, минутный объем 8–10 л/мин; аппаратная частота от 10–12 в 1 мин, ЧД 20–25 не более 35 в 1 мин ( $\text{PaO}_2$  на уровне 55–80 мм рт.ст.,  $\text{PaCO}_2$  35–45 мм рт.ст.); ПДКВ от 5 до 10–20 см вод.ст., давление «плато» менее 28–30 см вод.ст.; используем принцип концепции «baby lung». По возможности снижаем концентрацию кислорода, с контролем сатурации 88–95%. На этом фоне проводим санацию бронхиального дерева каждые два часа, ежедневная санация с помощью фибробронхоскопа. При тяжелом ОРДС ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$  мм рт.ст.) возможны рекрутмент-маневр (открытие альвеол) путем создания CPAP 40 см вод.ст. в течение 40 с, назначение пром-позиции (WHO, ERS, 2009–2019) [2, 20, 27, 30–32]. При сохранении РИ < 100 мм рт.ст., оценке по шкале SOFA > 11 баллов определяем риски с учетом того, что эффективные антифибротические стратегии все еще отсутствуют.

Симптоматическое лечение включало назначение парацетамола (при гипертермии > 38 °С, в случаях гипоксемии лихорадка противопоказана, так как определяет дальнейшее падение сатурации), амброксола, ацетилцистеина, диклофенака, тиотриазолина, низкомолекулярного гепарина, иммуноглобулина для внутривенного введения, филтрастима, дыхательной гимнастики и др. по показаниям. Пациентам на ИВЛ комбинировали парентеральное и энтеральное питание, с быстрым возвратом к энтеральному питанию.

Зарегистрировали отрицательные последствия приема кортикостероидов до поступления в стационар, поэтому считаем возможным их назначение только при рефрактерной к адреномиметикам гипотонии [20, 27, 28]. В нашей практике у больных ВБП в начальном периоде гипотонии не наблюдали. В последующем, если развивался септический шок, отмечали рефрактерную гипотонию. Учитывая тесную связь между неблагоприятным прогнозом ВБП и сахарным диабетом, всем пациентам проводили коррекцию гипергликемии инсулином короткого действия. Достаточно часто впервые выявляли значимую гипергликемию. Во всех случаях это была манифестация сахарного диабета, а не «стрессовая» гипергликемия – гликированный гемоглобин 6,6–7,2%.

В целом особенностями течения ВБП за 2009–2019 гг., инициированной вирусами гриппа А и В, другими ОРИ являются:

- несоответствие начальных клинических, аускультативных и рентгенологических показателей реальной тяжести повреждения легких и гипоксемии; ожидаемы ОПЛ и ОРДС;
- в первые дни необходим рестриктивный режим инфузионной терапии, который заключается в достижении отрицательного водного баланса на уровне минус 20% от введенной жидкости, затем «нулевой» баланс;
- тяжелое течение и исход связаны с рефрактерной гипоксемией на фоне недостаточной эффективности противовирусных препаратов, антибактериальной терапии и адекватных методов дыхательной поддержки (НИВЛ, ИВЛ);
- основными причинами смерти являются рефрактерная гипоксемия, сепсис; ведущими факторами риска летального исхода являются позднее поступление (от начала  $\geq 4$ –5 дней), сахарный диабет, ожирение, тяжелая сопутствующая патология (ХОЗЛ, ИБС, цирроз печени).

Вторым по частоте бактериальным осложнением ОРИ, гриппа является инфекционное обострение ХОЗЛ (225 человек). В настоящее время определены показания к применению антибиотиков и их перечень. Перед принятием решения о начале антибиотикотерапии учитывают возможное наличие ВБП, клинических признаков интоксикации, гнойной мокроты, гипертермии.

В эмпирической терапии больных ХОЗЛ групп А, В при отсутствии сопутствующих болезней, ОФВ<sub>1</sub> более 50% преимущество имеют аминопенициллины: амоксициллин (Амоксил) по 500 мг; амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) по 625 мг 3 раза в сутки; или макролиды: азитромицин (Азимед) внутривенно, внутрь по 500 мг 1 раза в сутки, 3 дня; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки или спирамицин. В качестве альтернативы фторхинолоны: цiproфлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки или левофлоксацин (Флоксим) по 500 мг 1 раз в сутки внутривенно, внутрь. Антибиотики назначают в течение 5–7 до 10–12 дней. Аналогичные подходы к выбору антибиотиков при инфекционном обострении хронического obstructивного бронхита.

Больным ХОЗЛ группы С с наличием сопутствующих заболеваний ОФВ<sub>1</sub> 50–30% рекомендуют следующий выбор: защищенные от бета-лактамаз амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) внутривенно 1,2 г; или цефалоспорины III поколения цефоперазон (Гепациф), цефоперазон/сульбактам (Гепациф Комби) 2 г 2 раза в сутки; цефтазидим (Цефтум) 2 г 2 раза в сутки, цефотаксим; фторхинолон III–IV поколений: левофлоксацин (Флоксиум) внутривенно, внутрь 500 мг 1 раз в сутки; моксифлоксацин по 400 мг 1 раз в сутки или гагифлоксацин.

При ХОЗЛ группы D в возрасте более 65 лет ОФВ<sub>1</sub> менее 30% кислородозависимости рекомендуют антибиотики с антисинегнойной, антианаэробной активностью: фторхинолон III–IV поколений (левофлоксацин, Флоксиум; моксифлоксацин); или цефалоспорины III–IV поколений (цефоперазон/сульбактам, Гепациф Комби; цефтазидим, Цефтум; цефепим, Квадроцеф); карбапенем, например: меропенем (Мепенем) внутривенно 1 г 3 раза в сутки; плюс аминогликозид III поколения амикацин (Амицил) или азитромицин (Азимед). При

тяжелом течении ХОЗЛ с клиникой декомпенсированной дыхательной недостаточности выполняем ночную пульсоксиметрию для определения показаний к длительной кислородотерапии и использования НИВЛ в домашних условиях.

Вследствие вирусной инициации в 86% случаев формируются инфекционные осложнения бронхиальной астмы. Чаще в форме острого слизистого или гнойного трахеобронхита, реже – в форме ВБП. В эмпирической терапии с учетом аллергического характера астмы преимущество имеют макролиды, затем аминопенициллины. Например, азитромицин (Азимед) 500 мг 1 раз в сутки, 3 дня; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки или спирамицин. Полусинтетические аминопенициллины – амоксициллин (Амоксил) по 500 мг, особенно защищенный от бета-лактамаз амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) по 625 мг 3 раза в сутки. Далее фторхинолоны – цiproфлоксацин II поколения по 500 мг 2 раза в сутки; левофлоксацин III поколения (Флоксиум) 500 мг 1 раз в сутки; моксифлоксацин, гатифлоксацин VI поколения по 400 мг 1 раз в сутки. Избранный антибиотик при инфекционном обострении бронхиальной астмы назначают в течение 7–10 дней.

Во многих случаях острый вирусный бронхит с бронхообструктивным синдромом трудно дифференцировать с интермиттирующим течением, манифестацией бронхиальной астмы. Тем более что результаты пульсоксиметрии, спирометрии схожи. Поэтому таких пациентов ведем по принципам обострения бронхиальной астмы. В случаях вирусной бронхообструкции показатели спирометрии (например ОФV<sub>1</sub>, ПОСВ<sub>1</sub>) возвращаются к исходным в течение 5–6 нед. При этом помним, что у трети больных острым бронхитом с обструкцией в последующие 3 года формируется хронический бронхит или бронхиальная астма.

Особенностью эпидемических сезонов 2016–2017 гг. и 2017–2018 гг. было значительное количество случаев затяжного течения острого трахеобронхита, который длится более 4 нед, до 2–3 мес, а иногда и дольше. При необходимости дифференциальной диагностики проводили КТ легких, спирометрию, фиброскопию, осмотр отоларинголога и др. После проведения ПЦР-диагностики зачастую выявляли сопутствующую цитомегаловирусную инфекцию и вирус Эпштейна–Барр. В таких случаях назначали валацикловир (Вальтровир) по 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Следующей группой наиболее частых инфекционных осложнений ОРИ, гриппа является патология отоларингологических органов [2, 3, 5, 18, 24]. Чаще всего встречаются острый экссудативный тонзиллофарингит, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит. Для определения бактериального тонзиллофарингита необходимо динамическое наблюдение за экссудатом на миндалинах. Это связано с тем, что при остром катаральном тонзиллофарингите этиологическим фактором являются вирусы, то есть в этом случае антибиотики не показаны. Вместе с тем в динамике может присоединиться бактериальная флора или возможно ее выявление с момента манифестации данного инфекционного осложнения ОРИ.

Уточнение бактериального агента осуществляют посредством бактериологического исследования мазка с задней стенки глотки. Консультация отоларинголога необходима для исключения паратонзиллярного абсцесса, эпиглоттита, дифтерии.

При остром бактериальном тонзиллофарингите, помимо санации полости рта, показан эмпирический выбор системных антибиотиков: амоксициллина (Амоксил) внутрь по 500 мг 3 раза в сутки, амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки. При состоянии средней тяжести или тяжелом адекватнее парентеральное применяют амоксициллин/клавуланата (Амоксил-К) внутривенно 1,2 г 3 раза в сутки. С учетом нормализации температуры можно реализовать принцип ступенчатой терапии – с парентерального пути введения перейти на внутреннее применение антибиотика.

При наличии противопоказаний к аминопенициллинам – макролид II поколения: кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки; спирамицин внутривенно 1,5 млн ЕД 3 раза в сутки, внутрь по 3 млн ЕД 2 раза в сутки. Самостоятельно или в комбинации с цефалоспорином I–II поколений: цефазолин внутривенно 0,5–1 г 3 раза в сутки, цефадроксил (Цефангин) по 500–1000 мг 2 раза в сутки, цефалексин; цефуроксим (Кимацеф) внутривенно 1,5 г 3 раза в сутки, внутрь по 250–500 мг 2 раза в сутки. Во всех случаях продолжительность антибактериальной терапии острого бактериального тонзиллофарингита составляет 10 суток. Это объясняется известной этиологической ролью в инициации ревматизма, острого гломерулонефрита, пиелонефрита, миокардита и др.

При подозрении на острый бактериальный риносинусит необходима консультация отоларинголога. Например, это связано с тем, что при наличии в придаточных пазухах носа экссудата необходимо решение вопроса о пункции. Затем определяют показания к эмпирическому выбору антибиотиков, который заключается в применении: амоксициллина (Амоксил) внутрь по 500 мг 3 раза в сутки; амоксициллин/клавуланата (Амоксил-К) внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки. В тяжелых случаях показано парентеральное применение амоксициллин/клавуланата (Амоксил-К) внутривенно 1,2 г 3 раз в сутки; или цефалоспорины II поколения: цефуроксим (Кимацеф) внутривенно 1,5 г 3 раза в сутки, затем внутрь по 250–500 мг 2 раза в сутки. При аллергии на бета-лактамы антибиотики: левофлоксацин (Флоксиум), азитромицин (Азимед), кларитромицин, спирамицин или клиндамицин.

В случае неэффективности эмпирического выбора антибиотиков на 2–3-е сутки, тяжелом течении бактериального риносинуса: фторхинолон III поколения левофлоксацин (Флоксиум) внутривенно 500–750 мг 1 раз в сутки, затем внутрь 500 мг/сут; IV поколения – моксифлоксацин, гатифлоксацин; цефалоспорины III поколения – цефтазидим (Цефтам) внутривенно 1–2 г 2–3 раза в сутки; цефоперазон (Гепациф) или цефоперазон/сульбактам (Гепациф Комби) внутривенно 2 г 2 раза в сутки; цефотаксим. Разумеется, антибактериальную терапию выполняют на фоне симптоматической, проводят санационные мероприятия. Общая продолжительность назначения антибиотиков составляет от 7 до 10 дней, в зависимости от клинической динамики, достижения результата.

При манифестации острого среднего отита, необходима консультация отоларинголога для решения вопроса о парацентезе барабанной перепонки, особенно в случае гипертермической реакции, исключения перфоративного отита (капли с этиловым спиртом противопоказаны), контроля мастоидита и отогенных внутричерепных осложнений (тромбоз мозговых вен и синусов, менингит, абсцесс мозга).

Антибиотиками первого выбора являются: амоксициллин (Амоксил) внутрь по 500 мг 3 раза в сутки, амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки. В тяжелых случаях начинают с их парентерального применения: амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) внутривенно 1,2 г 2–3 раза в сутки. В антибактериальной терапии острого среднего отита возможно назначение цефалоспорины II поколения: цефуроксим (Кимацеф) внутривенно 1,5 г 3 раза в сутки, затем внутрь по 250–500 мг 2 раза в сутки; цефалоспорины III поколения – цефотаксим, цефподоксим; и/или макролиды II поколения: азитромицин внутривенно, внутрь (Азимед) 500 мг/сут 3 дня; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки; спирамицин внутривенно 1,5 млн ЕД 3 раза в сутки или внутрь по 3 млн ЕД 2 раза в сутки. Продолжительность антибактериальной терапии острого среднего отита составляет 10 дней.

Среди неинфекционных осложнений ОРИ, гриппа наблюдали: острый тубулоинтерстициальный нефрит, острое повреждение почек (чаще всего), манифестацию сахарного диа-

бета, сердечно-сосудистые осложнения (транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, венозные и артериальные тромбозы), парез кишечника, острый панкреатит. Развитие неинфекционных осложнений связано не столько с цитопатическим действием вирусов, сколько с патоиммунными механизмами [28].

Всем реконвалесцентам в плане последующей профилактики гриппозной инфекции и пневмонии рекомендуем вакцинацию против гриппа и/или поливалентной пневмококковой вакциной; иметь дома упаковку ППП, чтобы начать прием в первые часы проявления вирусной инфекции. За годы наблюдений мы не отметили случаев госпитализации, развития осложнений и летальных исходов у лиц привитых противогриппозной вакциной.

### Выводы

1. Развитие инфекционных и неинфекционных осложнений острых респираторных инфекций (ОРИ), гриппа во многом связано с отсутствием вакцинопрофилактики, своев-

ременного применения прямых противовирусных препаратов (ППП) в первые 24 ч, особенно в группах риска.

2. Формирование тяжелых инфекционных осложнений ОРИ, гриппа связано с поздним поступлением в стационар ( $\geq 4-5$  дней), соответственно отсроченным назначением ППП и адекватной антибиотикотерапии.

3. Раннее острое поражение легких, развитие острого респираторного дистресс-синдрома у больных вирусно-бактериальной пневмонией (ВБП) определяют необходимость своевременной дыхательной поддержки – оксигенотерапии, неинвазивной и инвазивной вентиляции легких (с использованием минимально необходимых показателей респираторной поддержки).

4. Неблагоприятные исходы ВБП связаны с поздним поступлением в стационар, отсутствием своевременного применения ППП и антибиотиков, рефрактерной гипоксемией, сепсисом; главными факторами риска являются сахарный диабет, ожирение, тяжелая сопутствующая патология (чаще сердечно-сосудистой системы и легких).

### Сведения об авторах

**Мавродий Владимир Михайлович** – Медцентр «INTO-SANA», 65000, г. Одесса, ул. Варненская, 2; тел.: (0482) 30-75-00. E-mail: v.mavrodii@into-sana.ua

**Артёмченко Валерий Юрьевич** – Медцентр «INTO-SANA», 65000, г. Одесса, ул. Варненская, 2; тел.: (0482) 30-75-74. E-mail: v.artemenko@into-sana.ua

**Смоляной Александр Павлович** – Отделение пульмонологии Одесской областной клинической больницы, 65000, г. Одесса, ул. Академика Заболотного, 26/32; тел.: (048) 755-82-36. E-mail: osmolyanyu@ukr.net

**Крыжановский Юрий Николаевич** – Кафедра внутренней медицины № 1 Одесского национального медицинского университета, 65000, г. Одесса, ул. Академика Заболотного, 26; тел.: (0487) 500-01-51

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при ОДН: метод. рек. – М.: НИИ Пульмонологии МЗРФ, 2010. – 40 с.
2. Березняков И.Г. Обзор новых североамериканских рекомендаций по диагностике и лечению острого риносинусита // Болезни и антибиотики. – 2012. – № 2. – С. 48–83.
3. Васкес Абанто Х.Э. ОРИ у взрослых // НМИФ. – 2017. – № 3. – С. 18–21.
4. Гордиенко С.М. Сезон-2016: вирус гриппа А/Н1N1 // Здоров'я України. – 2016. – № 2. – С. 8.
5. Гострий середній отит. Рекомендації ААП, 2013 // Дитячий лікар. – 2014. – № 8. – С. 15–32.
6. ГРВИ //Тактика дій лікаря загальної практики при захворюваннях органів системи дихання /під ред Ю.І. Фещенко. – К., 2015. – С. 92–107.
6. Бобылева З.Д. Грипп и пневмония, обусловленные вирусом А/Н1N1 // Пульмонология. – 2010.– Прилож.: Грипп.– С. 15–20.
6. Богадельников И.В. Грипп – неотъемлемый компонент человеческого биоценоза // Новости мед. и фарм. – 2010. – № 21. – С. 18–19.
6. Горенков Р.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения ОРЗ //Мед. статья поступила в редакцию 07.11.2019
- неотлож. сост. – 2011. – № 3. – С. 105–109.
10. Гриневиц О.Й., Маркович І.Г. Грипп Н1N1: уроки пандемії // Укр. мед. часопис. – 2010. – № 5. – С. 28–32.
11. Дзюблик О.Я. Вірусна пневмонія // Здоров'я України. – 2015. – № 5. – С. 57.
12. Зверева Н.Н. Лечение гриппа и ОРВИ у детей // Здоров'я України. – 2016. – № 1 (36). – С. 55–56.
13. Колобухина Л.В. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе //Пульмонология. – 2010. – Прилож.: Грипп. – С. 9–14.
14. Колобухина Л.В. и соавт. Грипп и ОРВИ: актуальная проблема современности// Эффект. фармакотер. – 2016. – № 1. – С. 3–10.
15. Мавродий В.М. Справочник по неотложной и интенсивной терапии. – 5-е изд. – К.: Издатель Заславский А.Ю., 2016. – 582 с.
16. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций // Рус. мед. ж. – 2010. – № 2. – С. 77–82.
17. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа / Чучалин А.Г. и соавт. – МЗРФ. – М., 2016. – 29 с.
18. Острый бактериальный риносинусит у детей и взрослых. Рекомендации IDSA/ААИБ, 2012 // Дитячий лікар. – 2013. – № 1. – С. 74–78.
19. Перцева Т.А. ОРВИ //Укр.мед.часопис. – 2012. – № 5. – С. 67–70.
20. Пилипенко М.М., Шлапак І.П. Пневмонія в практиці лікаря-анестезіолога // Анестезіологія та інтенсивна терапія. – Т. 2. /під ред. І.П. Шлапака. – К.: Фенікс, 2015. – С. 57–117.
21. Протокол екстреної меддопомоги «ГРІ, грип» //Наказ МОЗ України № 34. – 2014.
22. Про затвердження меддокументів зі стандартизації меддопомоги при грипі та ГРІ // Наказ МОЗ України № 499. – 2014.
23. Рекомендації АКА-Г: обстеження й лікування вагітних із діагнозом грипу, 2018 // Нов.мед. и фарм. – 2018. – № 12. – С. 3–4.
24. Руководство ААО по лечению синусита у взрослых, 2015 // Здоров'я України. – 2016. – № 1. – С. 15–17.
25. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии //Пульмонология. – 2010.– Прилож.: Грипп.– С. 3–8.
26. Чучалин А.Г. Отсрочка в лечении гриппа – угроза жизни пациента // Ремеდიум. – 2016. – № 1. – С. 40–42.
27. Шлапак И.П. Интенсивная терапия острого повреждения легких при тяжелых респираторных вирусных инфекциях. – К.: Агат-принт, 2011. – 136 с.
28. Шлапак І.П., Голубовська О.А., Галушко О.А. Грип: клініка, діагностика та інтенсивна терапія // Остр.и неотлож. сост. – 2015. – № 5. – 53–62.
29. Шульдяков А.А. и соавт. Современные принципы химиофилактики ОРВИ // Тер. арх. – 2013. – № 11. – С. 27–31.
30. [http://journals.lww.com/cocriticalcare/Fulltext/2013/02000/Noninvasive\\_ventilation\\_\\_practical\\_advice.2.aspx](http://journals.lww.com/cocriticalcare/Fulltext/2013/02000/Noninvasive_ventilation__practical_advice.2.aspx)
31. [http://journals.lww.com/cocriticalcare/Fulltext/2000/02000/Noninvasive\\_ventilation\\_in\\_intensive\\_care\\_unit.2.aspx](http://journals.lww.com/cocriticalcare/Fulltext/2000/02000/Noninvasive_ventilation_in_intensive_care_unit.2.aspx)
32. <http://erscongress.org/programme-2015/educational-programme/postgraduate-courses.html> (PG4 Postgraduate course Multidisciplinary approach to noninvasive ventilation)
33. [http://www.who.int/ith/diseases/sj\\_iAh1n1/en/](http://www.who.int/ith/diseases/sj_iAh1n1/en/)
34. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107183>
35. <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ingavirina-na-ultrastrukturnye-osobennosti-morfogeneza-adenovirusnoy-infektsii-in-vivo>