

*О.А. Голубовская**Национальный медицинский  
университет  
им. А.А. Богомольца**УДК 616-022.32(36)*

## ПНЕВМОНИИ, СВЯЗАННЫЕ С ГРИППОМ И ОРВИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

### Резюме

У статті особливу увагу приділено розвитку первинних і позагоспітальних пневмоній при грипі та інших респіраторних інфекціях, визначено критерії їх діагнозу та оцінки ступеня тяжкості. Зроблено акцент на раціональному використанні антибактеріальних засобів при грипі та інших респіраторних вірусних інфекціях, а також зауважено про неприпустимість безпідставного призначення при цих захворюваннях антибіотиків внаслідок розвитку й поширення антибіотикорезистентних штамів.

### Ключові слова

Грип, ГРВІ, негоспітальна пневмонія, лікування, антибіотикорезистентність.

Грипп – тяжелая вирусная инфекция, которая в холодное время года поражает до 15% населения Земли. Ежегодно гриппом болеет около 500 млн людей, более 2 млн умирает. В период пандемий показатели смертности возрастают в десятки раз. Это заболевание представляет собой значительную медико-социальную проблему, прежде всего из-за масштабов заболеваемости, большого числа осложнений и связанных с этими факторами экономическими потерями: на лечение гриппа и его осложнений ежегодно в мире расходуется около \$20 млрд. В связи с этим можно встретить еще одно название болезни – influenza (от латинского – влиять, воздействовать), подчеркивающим возможное влияние этой инфекции на разные звенья человеческой жизнедеятельности. В период пандемий гриппа количество заболевших и, соответственно, смертность возрастают в десятки раз. Самая масштабная пандемия «испанки» унесла, по разным оценкам, от 20 до 50 млн. жизней и некоторые эксперты связывают депрессию экономики США 30-х годов именно с ней. Еще одной неприятной и весьма опасной особенностью этого «обычного» заболевания является его непредсказуемость. Последняя пандемия гриппа A/California/04/2009 (H1N1) продемонстрировала всю коварность этой болезни: внезапно возникнув, этот вирус показал беспрецедентную скорость распространения (в течение 8 недель он регистрировался в 120 странах мира), поражая, в основном, молодых людей в определенных группах риска, а также способность вызывать смертельно опасные пневмонии. По последним данным, опубликованным CDC в июне 2012 года, в мире от этой болезни погибло до 500 тыс.

человек, причем 80% смертельных случаев приходилось на людей до 60-ти лет. И, хотя, на сегодняшний день, ситуация по гриппу стабильная, однако явная активность вируса гриппа в природе в последние 10 лет заставляет международные организации с большим вниманием относиться к этой проблеме [2, 3].

Особенностью эпидемической ситуации в последние годы является одновременная циркуляция среди населения нескольких респираторных вирусов с периодическим преобладанием одного из них: гриппа А и В, аденовирусов, вирусов парагриппа, риновирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, коронавирусов и др. У заболевших острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) может быть различное сочетание возбудителей – одновременно нескольких вирусов, сочетания вирусов и бактерий или другие ассоциации микроорганизмов. Такие сочетания, по некоторым данным, встречаются у заболевших ОРВИ до 70% случаев [6].

Пневмонии, этиологически связанные с гриппом и ОРВИ, имеют ряд особенностей – наиболее часто возникают в конце 1-ой – начале 2-ой недели от начала болезни, характеризуются, как правило, умеренным лейкоцитозом, а трудности их своевременной диагностики заключаются в том, что возникают они на фоне уже имеющегося респираторного синдрома, маскирующего начальные признаки поражения нижних дыхательных путей. Именно поэтому, на наш взгляд, для широкомасштабной клинической практике удобен термин «пневмонии, связанные с гриппом и ОРВИ» в отличие от остальных внебольничных пневмоний, возбудителями которых

изначально являются бактериальные агенты. При гриппе по механизму развития, тяжести течения, последствиям выделяют первичные (гриппозные) пневмонии, развивающиеся на 2-3 день болезни и вторичные внегоспитальные пневмонии, развивающиеся в конце 1-ой – в начале 2-ой недели от начала болезни.

### Первичные гриппозные пневмонии

Такие пневмонии возникают в результате патологического действия самого вируса на эпителий респираторного тракта. Следует отметить, что не все штаммы вируса гриппа обладают одинаковой способностью поражать нижние отделы дыхательных путей. Наиболее выраженную тропность к нижним дыхательным путям показывают штаммы вируса гриппа А (H1N1): они проявляют способность поражать эпителий практически всей дыхательной системы, вплоть до мельчайших бронхов и бронхиол, в то время как вирусы «сезонного» гриппа внедряются преимущественно в эпителий ротоглотки. Это связано с двойной специфичностью нового вируса H1 как к сиаловым кислотам ротоглотки, так и сиаловым кислотам нижних дыхательных путей. Такая тропность вируса к сиаловым кислотам, выстилающим нижние дыхательные пути, и обусловила главную его особенность – способность вызывать первичное поражение легких с развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых, являющегося основной причиной смерти больных. Необычность течения такой первичной гриппозной пневмонии (признаки выраженной интоксикации и дыхательной недостаточности в сочетании с весьма умеренно выраженным катаральным синдромом и скудностью физикальных данных) дезориентируют врача и могут быть причиной тяжелых диагностических ошибок уже на догоспитальном этапе, ведущих к поздней госпитализации и позднему назначению этиотропной и патогенетической терапии. Такая запаздывающая квалифицированная помощь обусловила необычайно высокую летальность от пандемического штамма гриппа (из числа подтвержденных случаев – до 10%). Одними из важнейших особенностей первичных гриппозных поражений легких является выраженное несоответствие между клиническими, рентгенологическими данными и насыщения крови кислородом (сатурации), а именно: при незначительных физикальных данных в виде ослабления дыхания и непостоянных хрипов на рентгенограммах определяются признаки тотальной или субтотальной пневмонии, сатурация при этом может быть достаточно низкой (ниже 90). В лечение таких пневмоний важнейшую роль играет ранняя постановка диагноза со своевременным назначением ингибиторов вирусной нейраминидазы [2, 3].

### Вторичные внегоспитальные пневмонии

Эти пневмонии у больных гриппом и ОРВИ связаны с присоединением бактериальной суперинфекции. Наиболее частыми возбудителями этих пневмоний являются *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *Ch. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, грамотрицательные энтеробактерии, *Legionella spp.* Эти пневмонии возникают обычно в конце 1-ой – начале 2-ой недели, характеризуются появлением второй волны лихорадки, усилением кашля, появлением гнойной мокроты, сменой лейкопении на лейкоцитоз (как правило, умеренный) и/или появлением нейтрофиллеза, ускорением СОЭ, т.е. имеют все признаки внегоспитальной пневмонии, которые в структуре инфекционных поражений нижних дыхательных путей составляют более 90% случаев [4]. Их лечение регламентировано Приказом МОЗ № 128 от 19.03.2007 года, согласно которому выделяют 4 группы пневмоний с соответствующей антибактериальной терапией, а также два варианта течения пневмоний – нетяжелый и тяжелый. Пневмонии с нетяжелым течением, которые ранее обозначались как очаговая пневмония, бронхопневмония, долевая малосимптомная пневмония, характеризуются постепенным или острым началом, умеренным интоксикационным синдромом, повышением температуры тела до фебрильных цифр, слабостью, потливостью, кашлем с выделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Аускультативно выслушиваются мелко- и среднепузырчатые хрипы, на рентгенограмме – очаговые изменения в виде перибронхиальной и пневмонической инфильтрации с наиболее частой локализацией воспалительного процесса в латеральном и заднем базальном сегменте нижних долей легкого [4].

Пневмонии с тяжелым течением ранее трактовались как крупозные, плевропневмонии, долевые пневмонии. Клинически отмечается затрудненное дыхание, боль за грудиной, появление крови в мокроте, температура тела носит гиперпиретический характер (40-41 °С). При осмотре обращает внимание ассиметричный румянец на щеках, более интенсивный на стороне поражения легких, чатые герпетические высыпания на губах. Аускультативно дыхание ослаблено, на его фоне выслушиваются разнокалиберные влажные хрипы, в случае присоединения плеврита – шум трения плевры. На рентгенограммах определяется неоднородная интенсивная инфильтрация в пределах одной доли (чаще нижней). Приблизительно у 40% больных определяется плевральный выпот, могут появляться очаги деструкции. Тяжелое течение пневмоний может осложниться развитием респираторного дистресс-синдрома или инфекционно-токсического шока (ИТШ), миокардитом, перикардитом, сепсисом [1, 4].

Существуют малые и большие признаки определения степени тяжести пневмоний, которые можно определить только в стационарных условиях. **К «малым» критериям относят:**

- тахикардию (пульс свыше 125 уд/мин.);
- тахипное (30 и более в мин.);
- нарушение сознания (дезориентация);
- систолическое и диастолическое давление ниже 90 и 60 мм рт.ст. соответственно;
- распространенность инфильтрации за пределы одной доли, плевральный выпот, легочные деструкции;
- лейкопения  $4,0 \times 10^9/\text{л}$  и менее, или лейкоцитоз свыше  $25,0 \times 10^9/\text{л}$ ;
- сатурация  $\text{O}_2$  менее 90% (по данным пульсоксиметрии);
- $\text{PaO}_2$  ниже 60 мм рт.ст.

**К большим критериям относят:**

- быстрое, на протяжении 2 ближайших суток, увеличение вдвое очагово-инфильтративных изменений в легких;
- необходимость в искусственной вентиляции легких, внелегочные очаги инфекции (миокардит, менингит и др.);
- сепсис, острая почечная недостаточность (креатинин сыворотки крови более 176,6 ммоль/л или азот мочевины более 7 ммоль/л);
- гематокрит менее 30% или гемоглобин крови менее 90 г/л;
- метаболический ацидоз (рН крови менее 7,35).

О тяжелом течении пневмонии свидетельствует наличие у больного не менее двух «малых» и одного «большого» критерия, что является поводом к неотложной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Для лечения внебольничных пневмоний используются различные антибактериальные средства, обладающие хорошей диффузией в легочную ткань. Однако высокая концентрация антибиотика в очаге воспаления далеко не всегда являются гарантией излечения пациента. Помимо чувствительности возбудителя на эффективность терапии влияют многие факторы, основными из которых являются:

- концентрация микроорганизмов в очаге;
- свойства возбудителя (способность к внутриклеточному расположению, формированию L-форм, стимуляции явлений незавершенного фагоцитоза и т.д.);
- способность антибиотика проникать в клетку;
- наличие и длительность постантибиотического эффекта и т.д. [1, 4].

При лечении пневмоний наиболее рациональным подходом является следование имеющимся международным рекомендациям. Наиболее авторитетными признаны рекомендации Американского общества инфекционистов, Канадско-

го, Американского и Британского торакальных обществ, которые во многом предлагают сходные варианты лечения внебольничной пневмонии.

В амбулаторных условиях допускается лечение нетяжелых пневмоний, вызванных *S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *H. influenzae* с применением макролидов (включая эритромицин), а также – амоксициллин, в том числе с клавулановой кислотой, иногда тетрациклин и котримоксазол.

В 2000 г. американские инфекционисты рекомендовали противопневмококковые фторхинолоны. Однако недостатком ранних фторхинолонов является низкая природная активность против грамположительных микроорганизмов, главным образом *Streptococcus pneumoniae*, что не позволяло рекомендовать эти препараты для лечения внебольничных респираторных инфекций.

Новые фторхинолоны, появившиеся в клинике в конце 90-х годов, показали принципиально иную антибактериальную активность и высокую конкурентоспособность с природными и полусинтетическими антибиотиками. Это связано с их способностью оказывать быстрое бактерицидное действие, подобно β-лактамам и аминогликозидам, что позволяет их использовать при тяжелых формах заболевания, также они проявляют высокую активность в отношении внутриклеточных форм возбудителя, и, в отличие от β-лактамов и аминогликозидов, способны проявлять активность при низком рН. И, наконец, фторхинолоны отлично проникают в органы и ткани, а в легких их концентрация значительно превышает плазменную. Также важной особенностью фторхинолонов является их способность уничтожать возбудителей с минимальным высвобождением различных компонентов бактериальных клеток, например, липополисахарида клеточных мембран, массовое высвобождение которого может вызвать развитие ИТШ [1, 4, 5].

При среднетяжелом течении больных необходимо госпитализировать. Вариантов назначения антибиотиков несколько: бета-лактамный антибиотик (пенициллинового ряда, чаще амоксициллин, или цефалоспорины 2 или 3 генерации – цефуроксим или цефтриаксон, цефотаксим в сочетании с макролидом или старым фторхинолоном или рифампицином (редко). Новые фторхинолоны назначаются в монотерапии. При тяжелом течении пациент, находящийся в условиях реанимации или блока интенсивной терапии, должен получать в сочетании бета-лактамный или моно-лактамный антибиотик плюс традиционный или противопневмококковый фторхинолон, или аминогликозид, или макролид. Клиндамицин, ванкомицин показаны при стафилококковой инфекции, анаэробах [1, 5].

Таким образом, эмпирическая антибактериальная терапия внебольничных пневмоний сво-

дится к следующим простым постулатам: макролиды или бета-лактамы при легком течении пневмонии у исходно здоровых пациентов; расширение противомикробного спектра: противопневмококковый фторхинолон или бета-лактамы плюс макролид у пациентов старшей возрастной группы или с сопутствующими заболеваниями; расширение спектра и усиление антибактериального действия при тяжелом течении за счет бета- и моно-лактамов плюс традиционный или новый фторхинолон [1, 5].

Назначение антибактериальной терапии при гриппе и ОРВИ должно быть строго обоснованным. Именно при этих заболеваниях наиболее часто безосновательно назначаются антибактериальные средства. Этой проблеме в очередной раз был посвящен европейский день знаний об антибиотиках. В своем докладе Сюзанна Джакаб, директор Европейского регионального бюро ВОЗ, подчеркнула, что «самоназначение» антибиотиков приводит к росту «супермикробов» в Европе. Устойчивые микроорганизмы, помимо смертельной опасности для пациента, несут колоссальные экономические затраты, стоимость лечения болезней, вызываемых резистентными штаммами, возрастает более чем в 100 раз. В Европе уже ежегодно регистрируются свыше 80 тыс. случаев мультирезистентного туберкулеза, выявлены случаи гонореи, устойчивой к цефалоспорином. Одной из основных угроз является распространение бактерий, устойчивых к карбапенемам, единственным средством лечения ряда болезней, в частности, вызванных *Escherichia coli*. Эти штаммы могут вызывать гастроэнтерит, инфекции мочевыводящих путей, менингит, гемолитико-уремический синдром, сепсис и пневмонию. При этом они характеризуются легкостью передачи от чело-

века к человеку. Ситуация серьезно осложняется тем, что за последние 25 лет, несмотря на усилия ученых, не было открыто ни одного нового класса антибиотиков.

30 октября 2012 года было подписано соглашение между Европейским региональным бюро ВОЗ, Национальным институтом общественного здравоохранения и окружающей среды (RIVM) Нидерландов и Европейским обществом клинической микробиологии и инфекционных болезней (ESCMID) о совместном осуществлении эпиднадзора, сдерживания и профилактики распространения случаев устойчивости к антибиотикам в странах Региона, не входящих в состав ЕС. Эта работа проводится в дополнение к эпиднадзору, проводимому в странах ЕС силами Европейской сети по эпиднадзору за устойчивостью к антимикробным средствам (EARS-Net), осуществляемой под эгидой Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC).

С 2008 года ECDC координирует мероприятия по проведению европейского дня знаний по антибиотикам. В этом году ВОЗ объединила усилия с ECDC для того, чтобы распространить это мероприятие на все 53 государства-члена Европейского региона [7].

В этом году впервые восточноевропейские и центральноазиатские страны присоединяются к странам ЕС в мероприятиях по всемерному продвижению принципов рационального использования антибиотиков. Есть надежда на то, что широкое информирование медицинского сообщества, разработка стратегического плана действий по сдерживанию распространения антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, приведут к желательным результатам и мы не окажемся вновь на пороге «доантибиотической эры».

### Литература

1. Березняков И.Г. Инфекции и антибиотики. – Харьков. – Константа. – 2004. – 446 с.
2. Возианова Ж.И., Голубовская О.А. Пандемия гриппа А (H1N1): особенности течения и несостоявшиеся прогнозы. – Сучасні інфекції. – №1. – 2010. – С. 4- 12.
3. Гендон Ю.З. Можно ли прогнозировать гриппозные эпидемии и пандемии? – Вакцинопрофилактика гриппа и ОРЗ. - №4(22). – 2002. – С. 24- 27.
4. Мясников В.Г. Негоспитальная пневмония у взрослых: классификация, диагностика, варианты клинического течения. – Сучасні інфекції. - №1. – 2010. – с. 33- 42.
5. Новиков Ю.К. – Выбор антибактериальной терапии при внебольничных инфекциях. – Русский медицинский журнал. - №1. – 2011. – С. 5-12.
6. Селькова Е.П., Семененко Т.А., Горбачев И.А. Применение Оциллококцинума для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ // Инфекционные болезни. – 2005. – №3, 4. – С. 74-78.
7. <http://www.euro.who.int/ru/what-we-publish/information-for-the-media/sections/latest-press-releases/self-prescription-of-antibiotics-boosts-superbugs-epidemic-in-the-european-region>

### PNEUMONIA DUE TO INFLUENZA AND ARVI: THE CLINICAL COURSE AND RATIONAL THERAPY

**O.A. Golubovskaya**

#### Summary

The paper reviews the current situation in respiratory viral diseases in the world. Special attention is paid to the development of primary and community-acquired pneumonia in influenza and other respiratory infections, criteria for the diagnosis of pneumonia and evaluation of the degree of severity are defined. The rational use of antibiotics for the flu and other respiratory viral infections, and the inadmissibility of the unjustified use of antibiotics in these diseases due to the development and communication of antibiotic-resistant strains in Europe are emphasized.

#### Keywords

Influenza, ARVI, community-acquired pneumonia, treatment, antibiotic resistance.