Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

И.В. Сергеева, И.В. Демко

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА И ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ (по материалам многопрофильных стационаров г. Красноярска)

Монография

Рекомендовано УМО РАЕ
по классическому университетскому
образованию в области медицинских наук
в качестве учебного пособия (монографии)
для курсантов Института последипломного
образования, ординаторов
по специальностям:
14.01.04 – «Внутренние болезни»
14.01.09 – «Инфекционные болезни»

Москва
2017

УДК 616.921.5
ББК 55.142
С32

Рецензенты:

Мартынова Галина Петровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Собко Елена Альбертовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Сергеева И.В., Демко И.В.

С32 Особенности течения гриппа и вирусно-бактериальных пневмоний (по материалам многопрофильных стационаров г. Красноярска): монография. – М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2017. – 179 с.

ISBN 978-8-91327-476-2

В монографии представлены результаты течения внебольничных пневмоний на фоне гриппа в Красноярском крае. Рассмотрены клинико-лабораторные и рентгенологические особенности внебольничной пневмонии на фоне гриппа. Представлены принципы ведения пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией. Приведены клинические примеры.

Описаны результаты изучения показателей клеточного, гуморального звена иммунитета и уровней цитокинов (IL-1β, IL-8, TNFα, IL-4 и IFNγ) у больных внебольничными пневмониями на фоне гриппа. Изложены механизмы иммунного реагирования при различных степенях тяжести внебольничных пневмоний на фоне гриппа, исследование апоптоза и некроза в лимфоцитах больных внебольничных пневмоний на фоне гриппа и предложен алгоритм определения риска летального исхода при вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа с использованием стехиометрического моделирования.

Монография рассчитана на широкий круг врачей – терапевтов, инфекционистов, врачей общей практики.

Табл. 32. Ил. 22. Библиограф.: 193 назв.

ISBN 978-8-91327-476-2

© Сергеева И.В., Демко И.В., 2017
© ИД «Академия Естествознания»
© АНО «Академия Естествознания»

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....5
Глава 1. ГРИПП.....8
1.1. Этиология.....8
1.2. Особенности эпидемиологии.....10
1.3. Иммунопатогенез гриппа.....13
1.4. Клиническая картина гриппа.....23
1.5. Диагностика гриппа.....28
1.6. Лечение гриппа.....30
1.7. Профилактика гриппа.....37
Глава 2. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ.....49
2.1. Внебольничная пневмония на фоне гриппа А (H1N1)pdm09.....49
2.2. Лечение внебольничной пневмонии на фоне гриппа А (H1N1)pdm09.....60
Глава 3. СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОК И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ.....74
Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА А(H1N1)pdm09, ОСЛОЖНЕННОГО ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ (по материалам многопрофильных стационаров г. Красноярска).....84
4.1. Клиническая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа А(H1N1)pdm09.....87
4.2. Результаты микроскопического и бактериологического исследования мокроты пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа А(H1N1)pdm09.....92

4.3. Особенности рентгенологических проявлений вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 94
4.4. Анализ лабораторных показателей у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 99
4.5. Осложнения тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной гриппом A(H1N1)pdm09 106
4.6. Тактика ведения пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной гриппом A(H1N1)pdm09 110
Глава 5. ЗАВИСИМОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЛИМФОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ НА ФОНЕ ГРИППА С РАЗЛИЧНЫМИ СТЕПЕНЯМИ ТЯЖЕСТИ 121
5.1. Показатели активности ферментов в лимфоцитах больных внебольничными пневмониями на фоне гриппа с различными степенями тяжести 122
5.2. Разработка алгоритма определения риска летального исхода при вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа с использованием стехиометрического моделирования 129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 138
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ 139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 141
ПРИЛОЖЕНИЯ 160

ВВЕДЕНИЕ

Грипп – острое высококонтагиозное инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое вирусами гриппа [9, 12, 25]. В общей структуре инфекционных болезней на долю гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится до 92% [9, 12, 25]. Грипп в силу высочайшей изменчивости возбудителя до сих пор остается неконтролируемой инфекцией, несмотря на крупные достижения в области создания современных вакцин [66, 83, 103, 139, 189] и противогриппозных химиопрепаратов [18, 25, 115]. Особую обеспокоенность мирового сообщества вызывают периодически (3–4 раза в столетие) возникающие глобальные пандемии [9, 21, 34], являющиеся результатом появления новых шифт-вариантов вируса с радикально измененной структурой гемагглютинина и нейраминидазы [33, 45, 74, 81, 89, 133], являющихся следствием реассортации генов вирусов, циркулирующих среди животных и людей [66, 85, 136, 187]. В связи с этим профилактика гриппа и ОРВИ является одной из актуальных медицинских и социально-экономических проблем. Эпидемический процесс при гриппе, вне редких пандемий, проявляется в виде ежегодных эпидемических подъемов с выраженным сезонным характером [25, 35, 40, 65]. В Российской Федерации, по данным Федерального Центра гигиены и эпидемиологии здравоохранения России, заболеваемость гриппом и ОРВИ составляет 19 484,2 случая на 100 000 населения; при этом грипп у взрослых – 171,1 случаев; у детей – 450 случаев (выше, чем у взрослых, в 2,7 раза) [6, 12].

Последняя современная пандемия гриппа в 2009–2010 гг. была вызвана вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 с уникальным происхождением, который состоял из генов вируса птиц (сегменты PA и PB), свиней Евразии (сегменты NA и M), свиней Америки (сегменты HA, NP и NS) и человека (сегмент сезонного гриппа подтипа H3N2) [29, 33, 39, 50, 79]. По данным НИИ гриппа (Санкт-Петербург)

в 2009 году вирус гриппа A(H1N1)pdm09 доминировал в популяции человечества и вытеснил сезонные штаммы гриппа А (H3N2), вирусы гриппа В и другие респираторные вирусы [6, 12]. ВОЗ были опубликованы данные, что пандемей гриппа A(H1N1)pdm09 было охвачено 214 стран мира, летальный исход зарегистрирован у 19 000 больных [189, 190].

Главной особенностью эпидемии гриппа A(H1N1)pdm09 явилось большое количество осложненного течения, особенно пневмонии [3, 5, 55, 56, 60]. Тропность вируса гриппа к эпителиальным клеткам объясняет высокую частоту поражения легких при гриппе A(H1N1)pdm09 [102, 109]. Наличие проявлений синдрома системного воспалительного ответа приводит к неблагоприятному течению пневмонии [123, 184, 187]. Тяжелое течение пневмонии при гриппе A(H1N1)pdm09 характеризовалось развитием таких осложнений, как: острая дыхательная недостаточность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, септический шок, абсцедирование, что усугубляло тяжесть течения патологического процесса несмотря на интенсивную терапию в условиях отделений реанимации [26, 88, 116, 131].

Патогенез гриппа является результатом взаимодействия множества факторов макроорганизма с вирусными белками [44, 132, 167]. Рецепторы клеток, к которым вирусы гриппа человека имеют предпочтение, экспрессируются на эпителиальных клетках на всем протяжении дыхательных путей – в слизистой оболочке носа, околоносовых пазухах, глотке, трахее, бронхах, бронхиолах и альвеолах, но их количество различно на разных участках [33, 89, 102, 105]. При неосложненном гриппе у людей вирус обычно размножается только в слизистой оболочке носа. В период пандемии основным фактором риска развития гриппозной вирусной пневмонии является отсутствие специфической защиты легких антителами против родственных штаммов вируса [29, 80, 103]. К другим факторам риска, которые остаются значимыми и в межпандемический период, относятся младенческий возраст, возраст старше 65 лет, легочные и сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, беременность [5, 11, 24].

Важная роль иммунной системы в патогенезе гриппа, ее участие в формировании типа течения болезни не вызывают сомнения. Установлено, что вирусы гриппа в процессе своей эволюции

приобрели механизмы, которые способны ограничивать и подавлять иммунитет хозяина [59, 82, 139].

Известно, что проявление в полном объеме функциональных возможностей иммунокомпетентных клеток в процессе распознавания антигена и формирования иммунного ответа происходит лишь при соответствующем состоянии их внутриклеточного метаболизма [13, 14, 15, 16]. Последний, в значительной мере, обеспечивается определенным уровнем активности внутриклеточных ферментов.

Изучение метаболических параметров лимфоцитов является перспективным методическим подходом, позволяющим не только охарактеризовать внутриклеточные механизмы формирования иммунореактивности, но и для прогноза течения заболевания. В связи с этим анализ функционального состояния иммунной системы у больных с различными вариантами течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа представляется актуальным как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

Глава 1. ГРИПП

1.1. Этиология

Вирусы гриппа относятся к семейству Ortomyxoviridae, которое включает роды (типы) Influenza A, B, C. Антигенные свойства внутренних белков вириона – M1 и NP (рис. 1) определяют принадлежность вируса гриппа к типу A, B или C. Грипп A поражает множество видов (птицы, люди, свиньи, лошади и т.д.). Его естественным резервуаром являются дикие водоплавающие птицы. Вирусы гриппа типов B и C вызывают заболевание только у людей [6].

Среди вирусов гриппа типа A выделяют различные подтипы в соответствии с антигенной специфичностью поверхностных гликопротеинов HA и NA. В настоящее время известно 18 подтипов HA и 11 подтипов нейраминидазы (NA).

У человека выделяют 3 разновидности гемагглютинина – H1, H2 и H3 и 2 разновидности нейраминидазы N1 и N2 (рис. 1). К настоящему времени известны 3 подтипа вируса гриппа типа A, обусловленных сочетанием этих двух поверхностных гликопротеинов, обладающих способностью распространяться в человеческой популяции, вызывая эпидемии и пандемии: H1N1, H2N2, H3N2 [6].

Выраженная нестабильность поверхностных антигенов гемагглютинина и нейраминидазы приводит к высокой изменчивости антигенной структуры вируса гриппа A, проявляющейся в виде [6, 46]:

1) антигенного «дрейфа» – частичного обновления антигенных детерминант в пределах одного подтипа, что приводит к возникновению новых штаммов вируса и развитию сезонных эпидемий гриппа. Такой вид изменчивости присущ вирусам гриппа типа A и B;

2) ангигенного «шифта», сопровождающегося полной заменой генома, кодирующего один или оба поверхностных антигена. Этот вид изменчивости наблюдается только при вирусе гриппа типа A.

Антигенный «шифт» приводит к появлению новых подтипов гемагглютинина и нейраминидазы и, следовательно, новых подтипов вируса типа A, вызывающих пандемии. С 1580 по 2015 гг. произошло 29 пандемий гриппа. Среди них: самая крупная пандемия «Испанский грипп» H1N1 1918–1920 гг., приведшая к гибели 50 миллионов

человек, последняя – «Калифорнийский грипп» H1N1 (A/H1H1/California/04/2009) 2009–2010 гг. По данным ВОЗ пандемия 2009–2010 гг. вызвала 18 500 тысяч летальных исходов. Благодаря современному уровню развития медицины, улучшению условий жизни населения во многих странах, количество смертей значительно уменьшилось. Между тем, во время последней пандемии наибольшее количество летальных исходов зарегистрировано у молодых людей, средний возраст умерших составил 37 ± 11,5 лет [6], тогда как при сезонных эпидемиях гриппа летальность наблюдается преимущественно у лиц старшего возраста.

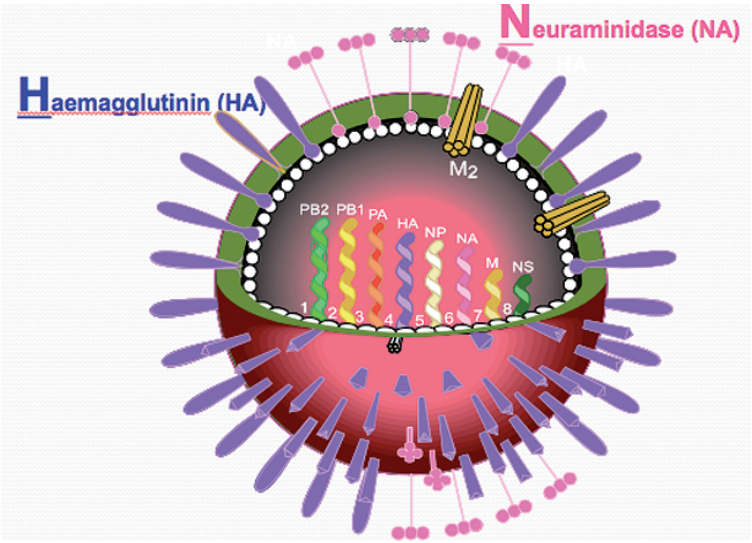


Рис. 1. Строение вируса гриппа

К возникновению антигенного шифта обычно приводит генетическая реассортация (рекомбинация) между вирусами гриппа, вызывающими заболевание у людей, и циркулирующими среди птиц и животных [6]. Роль естественного биореактора в таких случаях может играть организм свиньи, который подвержен заболеванию как вирусами свиного, так и человеческого и птичьего типов. Обмен генетическим материалом между вирусами гриппа в организме животного, инфицированного одновременно сразу несколькими

разновидностями гриппа, может привести к появлению совершенно новых штаммов или подтипов вируса, не циркулировавших ранее в человеческой популяции.

Вирус гриппа A/H1H1/California/04/2009, вызвавший последнюю пандемию 2009–2010 относится к штаммам с тройной реассортацией (содержит гены человеческого, свиного и птичьего гриппа). Генетическое секвенирование вируса выявило нуклеотидные последовательности (PB2, PA, NP, M генов) 4-х вирусов: 1 – североамериканского свиного, 1 – североамериканского птичьего, 1 – человеческого и 2 – евроазиатского свиного [6]. Этот вирус считается новым штаммом гриппа типа А подтипа H1N1. Но, между тем, резкое изменение его генетической структуры по сравнению с известными до настоящего времени штаммами вируса гриппа этого подтипа, по сути близко к мутации по типу «шифта», ведущей к появлению нового подтипа вируса гриппа типа А.

Вирус гриппа типа С отличается постоянством структуры, поэтому вызывает только спорадические случаи заболевания.

1.2. Особенности эпидемиологии

Грипп относится к антропонозам. Источником инфекции является человек, пути передачи – воздушно-капельный и, реже, контактно-бытовой.

После перенесенного заболевания формируется стойкий пожизненный но узкоспецифичный (штаммоспецифический) иммунитет.

Индекс репродукции вирусов гриппа, то есть способность вызывать вторичное инфицирование, отличается значительной вариабельностью. У гриппа А (H1N1) Калифорния/04/2009 во время пандемии 2009–2010 гг. он варьировал от 1,1до 1,5, у гриппа А (H1N1), вызвавшего пандемию 1918–1919 гг. («испанка») пределах 2–3 [6, 13].

Коэффициент инфицирования гриппом А (H1N1) Калифорния/04/2009 среди лиц, имевших контакт с больными составлял от 20 до 40%, при сезонном гриппе аналогичный показатель варьирует от 5 до 15%. Частота летальных исходов от этого штамма гриппа типа А находилась на уровне 0,4%, во время пандемии «испанки» составила 2,5%, при эпидемиях сезонного гриппа варьирует от 0,1 до 1,5% в зависимости от социально-экономического развития страны.

Несмотря на то, что пандемия 2009–2010 гг. оказалась значительно «мягче» прогнозируемой, вирус гриппа А (H1N1) Калифорния/04/2009

отличался избирательностью поражения возрастных группе от 0 до 14 лет и от 14 до 44 лет, приводя к максимальному количеству летальных исходов во второй группе, поражая наиболее трудоспособный контингент (рис. 2). Такая ситуация многими специалистами связывалась с отсутствием какой-либо иммунной памяти в этих возрастных группах к данному вирусу [6].

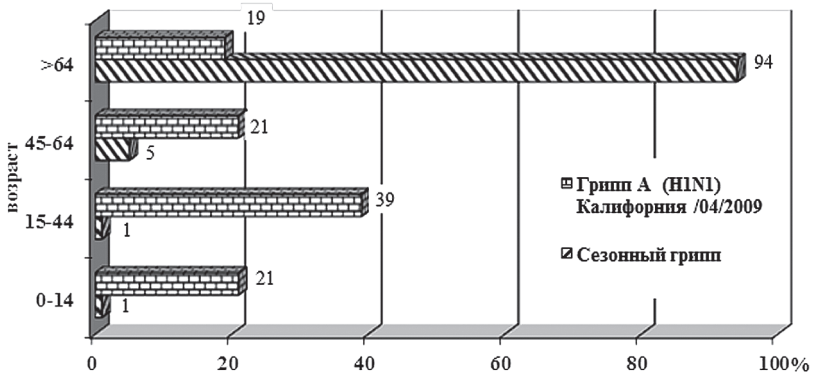


Рис. 2. Возрастные особенности, умерших от сезонного гриппа и гриппа A/H1N1/2009 (по Osterhaus et all, 2010)

В группе от 14 до 44 лет также имелись наиболее уязвимые контингенты, среди которых выделялись беременные, люди, склонные к ожирению, имеющие сопутствующие заболевания внутренних органов. Так, например, в 7–10 % случаев госпитализации пациентами являлись женщины на 2 или 3 триместре беременности. Вероятность того, что беременным женщинам потребуется проведение интенсивной терапии в 10 раз превышала аналогичный показатель среди общего населения.

Инфекции, вызванные другими подтипами вируса гриппа типа А (H5N1, H7N9, H7N2, H7N3, H9N2, H7N7 и др.), а также штаммами вируса H3N2sw (свиного происхождения) относятся к зоонозам. Эти вирусы способны передаваться от птиц или животных (в основном, свиней) к человеку, вызывая как тяжелые, так и легкие случаи заболевания. Наиболее высокопатогенными для человека являются вирусы птичьего гриппа H5N1, H7N9 [67, 86, 188].

Эпидемии гриппа оказывают неблагоприятное влияние на смертность населения.

Осложненные формы гриппа являются одной из основных причин смерти в мире. Тяжесть эпидемий гриппа всегда коррелирует с увеличением смертности населения от соматических болезней. Оценку влияния эпидемий гриппа на смертность населения принято проводить по «дополнительной» смертности.

«Дополнительная» смертность – число случаев смерти, превышающее ожидаемое число умерших в определенное время года в местности, охваченной эпидемией. В различные годы показатели «дополнительной» смертности по отдельным нозологиям были различны, что, вероятно, можно объяснить этиологическими и патогенетическими особенностями вирусов гриппа, циркулирующих в тот или иной период. Среди всех классов заболеваний основное место в структуре «дополнительной» смертности от гриппа занимает класс болезней органов кровообращения (ИБС, ГБ, миокардит, перикардит, септический эндокардит), а затем класс болезней органов дыхания (внебольничная пневмония, хронический бронхит, ХОБЛ, бронхиальная астма). Среди других классов болезней можно отметить влияние эпидемий гриппа на повышение смертности от злокачественных новообразований (преимущественно в группе лиц старше 50 лет), энцефалитов и менингоэнцефалитов, сахарным диабетом, болезнью Паркинсона и иммунодефицитных заболеваний. Наиболее часто смерть от гриппа и его осложнений регистрируется у лиц старших возрастных групп, страдающих одновременно хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Наличие других хронических соматических заболеваний еще более увеличивает возможность смертельного исхода [73, 78, 174].

На основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий можно выделить следующие группы риска развития осложненных форм гриппа, ассоциированных с высокой летальностью и показателем «дополнительной» смертности [73, 78, 174]:

1. Взрослые и дети с наличием в анамнезе хронической сердечной недостаточности, ХОБЛ, бронхиальной астмы, эндокринных нарушений (сахарный диабет), неврологических заболеваний, заболеваний крови, заболеваний почек, печени и метаболического синдрома.

2. Беременные женщины.

3. Дети до 5 лет (особенно дети до 2 лет).

4. Пожилые люди старше 65 лет.
5. Лица с иммунодефицитным состоянием.
6. Лица младше 19 лет, длительно употребляющие аспирин.

1.3. Иммунопатогенез гриппа

Патогенез гриппа – это сложный процесс, который состоит из комплекса процессов, развивающихся на всех этапах репродукции возбудителей и их распространения в организме, а также процессов, развивающихся при взаимоотношении возбудителей с защитными системами хозяина, то есть с компонентами врожденного и приобретенного иммунитета. Многие авторы [6, 41, 60, 83] единодушны во мнении, что на внедрение возбудителя организм отвечает сложной системой защитно-приспособительных реакций, направленных на ограничение его репродукции и последующую элиминацию, а в конечном итоге – на полное восстановление возникающих структурно-функциональных нарушений. К таким процессам относятся ранний защитный воспалительный процесс (фагоцитоз, активация системы комплемента, системы гемостаза, секреция цитокинов, усиление апоптоза клетки, аутофагии, хемотаксис нейтрофилов и лейкоцитов, развитие местной сосудистой реакции), клеточный и гуморальный иммунный ответ [34, 44, 100, 158].

Выделяют четыре фазы, общие для всех этиологических форм заболеваний [6]:

1. Внедрение возбудителей и их репродукция в эпителиальных клетках респираторного тракта, отторгающихся вместе с новыми вирусами.

2. Проникновение возбудителя в кровяное русло с развитием токсических или токсикоаллергических реакций, а при гриппе, кроме того, альтеративной воспалительной реакции на уровне сосудов (эндотелиоз) с повышением проницаемости капилляров, а в наиболее критических случаях – и микроциркуляторных нарушений.

3. Формирование воспалительного процесса с присущей для возбудителя локализацией.

4. Исход: выздоровление, бактериальное осложнение или смерть.

По утверждению Киселева О.И., 2012, «входными» воротами для респираторных вирусов являются слизистые оболочки респираторного или кишечного (в ряде случаев) трактов. Далее запускаются все основные этапы репродукции, смысл которых заключается в воспроизведении большого количества копий родительских вирионов, и их

выход из клетки с поражением новых клеток и передачей потомства вирусов другому хозяину [6].

По утверждению большинства авторов, поверхность клетки покрыта множеством (104–105 на одну клетку) рецепторов (молекул белковой или углеводной природы, гликопротеиды), необходимых для транспорта ионов, молекул, макромолекул. Вирусы приспособились использовать их в своих целях, при этом для каждого вируса на поверхности клеток имеется несколько рецепторов, поэтому блокирование известного рецептора не всегда приводит к полному прекращению инфекционного процесса [34, 90, 103, 106, 166].

В чрезвычайно короткие сроки развиваются своеобразные патоморфологические изменения, общие и специфические для каждого возбудителя [6]. Общие изменения:

1) появление цитоплазматической и внутриядерной деструкции эпителиальных клеток, максимум – в период разгара инфекции;

2) нарушение функциональной активности и целостности ресничек и, соответственно, мукоциллиарного клиренса;

3) повсеместные дистрофические изменения эпителия и возможное появление серозного или серозно-геморрагического экссудата в просвете дыхательных путей и альвеол [13, 22].

Согласно современным представлениям, ранние цитокиновые реакции (РЦР) на вирусные инфекции лежат в основе естественного иммунитета [6, 70, 105, 125]. Считается, что классическим примером РЦР является выработка интерферонов сразу после инфицирования клеток [6]. Начало внутриклеточной репродукции вируса гриппа сопровождается не только образованием интерферонов, но и последующим разрушением вирусных геномных РНК и мРНК.

РЦР на 1-м этапе вирусного инфицирования. α/β-ИФН (ИФН 1-го типа) активируют естественные киллеры (ЕК) и цитоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Вследствие этого на 1-м этапе вирусного инфицирования локально (во входных воротах инфекции), по утверждению Ершова Ф.И. и Киселева О.И., 2006, происходят взаимосвязанные события:

- Внутриклеточная ингибиция ИФН репродукции вирусов.
- Удаление с помощью ЕК и ЦТЛ инфицированного материала.
- Защита незараженных клеток вновь синтезированным ИФН [6].

РЦР на 2-м этапе вирусного инфицирования. При массивном заражении, пониженной иммунобиологической резистентности,

ИФН-дефиците, действии других неблагоприятных факторов (экология, стрессы, хронические заболевания и др.) развивается острая или хроническая инфекция [6], что сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов, активацией CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов с последующим развитием Т- и В-опосредованного иммунного ответа. При этом, помимо α/β-ИФН, синтезируются другие ранние цитокины – ФНО-α и γ-ИФН (ИФН 2-го типа), образуются ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18 (Biron C.F., 2001), а также трансформирующий фактор роста (ТФР). При возможной вариабельности РЦР неизменно синтезируются α/β-ИФН, что рассматривается как характерный признак вирусного инфицирования [41, 47, 60, 100, 135].

Следует отметить, что α/β-ИФН дают ряд так называемых непротивовирусных эффектов: лейкопению, лимфаденопатию, миграцию ядросодержащих клеток из красной пульпы в белую пульпу селезенки, то есть происходит перераспределение клеток для последующих иммунорегуляторных эффектов [6, 59, 121]. Указанные выше цитокины продуцируются моноцитами/макрофагами, ЕК, полиморфноядерными лейкоцитами, клетками различных органов и тканей (табл. 1).

Таблица 1

Ранние цитокины, формирующиеся в ответ на вирус гриппа

Вирусы	Цитокиновый ответ
Грипп	α/β-ИФН, ФНО, γ-ИФН, ИЛ-12, ИЛ-18

К цитокинам с прямым противовирусным действием относятся α/β-ИФН и ФНО-α, которые продуцируются ЕК-клетками. ФНО-α усиливает зависимую от ИЛ-12 продукцию α/β-ИФН (Boyer N., 2001) [6, 59, 121].

Эффекторные механизмы 2-го этапа РЦР [6, 59, 121]:

- Продукция α/β-ИФН.
- Активация ЕК и ЦТЛ-клеток.
- Продукция γ-ИФН.
- Перераспределение лимфоцитов.
- Экспрессия генов ИЛ-1, ФНО-α.
- Каскадная активация продукции других цитокинов.

Динамика развития противовирусной защиты. Показано, что ИФН 1-го типа играют основную роль в местной и системной противовирусной защите. Считают, что эффективность индукторов ИФН выше, чем более своевременно они используются для профилактики и терапии вирусных инфекций. Разделяют несколько стадий в процессе индукции при оптимальной силе сигнала или дозировке индуктора [6, 59, 121]:

- Взаимодействие индуктора с рецептором.
- Накопление кластера рецепторов с лигандом.
- Аккумуляция сигнала.
- Активация каскада протеинкиназ.
- Транслокация транскрипционного активатора в клеточное ядро.
- Активация транскрипции генов, в данном случае ИФН 1-го типа.
- Транскрипция гена (-ов), процессинг, транспорт МРНК в цитоплазму, трансляция.
- Накопление ИФН, секреция.

Установлено, что обычная индукция занимает 2–6 часов, при гриппе максимальный уровень ИФН в периферической крови достигается через 12 часов [6, 59, 151]. Следует отметить, что α/β-ИФН оказывают не только прямое противовирусное действие, но и запускают реакции специфического иммунитета, контролируют развитие иммунного ответа Th 1-го типа и, в конечном итоге, обеспечивают активацию Т-клеточного противовирусного иммунитета [6, 59, 151]. В то же время важен баланс между α/β-ИФН и провоспалительными цитокинами (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α), ибо выраженная локальная провоспалительная реакция играет важную роль в диссеминации вирусной инфекции [6, 59, 151].

В тех случаях, когда система защиты совершенна, инфекционный процесс может прерваться или, оставаясь локализованным, не сопровождаться развитием выраженных клинических симптомов, то есть адекватность защитных реакций приводит к быстрой инактивации возбудителя, восстановлению нарушенных функций организма и выздоровлению [6, 44, 135, 137]. Иная картина возникает в организме, высоко восприимчивом к данному возбудителю и не располагающем достаточным механизмом защиты [6]. В таких случаях репродуцирующиеся во все возрастающем количестве возбудители и продукты их взаимодействия с эпителиальными и иммунными клетками, а также сами разрушенные клетки попадают в кровь, обусловливая развитие

тяжелых форм течения болезни, формирование осложнений и возможный неблагоприятный исход [34, 78, 174].

В индуктивных зонах слизистых происходят процессы иммунологического распознания, презентации антигена Т- и В-лимфоцитам и формирование популяции антигенспецифических лимфоидных клеток [6]. В эффекторных зонах слизистых завершается процесс антигензависимой дифференцировки, происходят иммунные реакции, выделение цитокинов и секреторных IgA, функционирование цитотоксических Т-лимфоцитов. После обработки и представления антигена макрофагами, дендритными клетками запускается механизм адаптивного иммунитета и формируются специфические антитела и цитотоксические Т- и В-лимфоциты. В результате иммунного ответа антигенспецифические Т- и В-лимфоциты накапливаются в участке проникновения и наибольшей концентрации антигена, что приводит к эффективному действию клеточных и гуморальных реакций [6].

Исследованиями последних лет [103, 106] показана значительная роль в процессах антивирусной активности семейства толл-рецепторов (toll-like), экспрессированных на многих клетках (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, ЕК-клетки и, в меньшей степени, эозинофилы, Т- и В-лимфоциты), состоящих из 11 трансмембранных одноцепочечных белков со сходными механизмами взаимодействия со структурами вирусов (белки, гликопротеины, липопротеины, РНК и ДНК) при формировании и проведении в ядро клетки активационного сигнала, ведущего к повышению защитных неспецифических реакций организма, в частности воспалительного ответа. Предполагают, что дефекты толл-рецепторов могут явиться одной из причин развития тяжелой формы и летального исхода при многих вирусных инфекциях [103, 106].

Эффективное распознавание вируса гриппа приводит к созреванию дендритных клеток (продукция ИФН 1-го типа, активация натуральных киллеров), активации макрофагов (секретируют ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, ИЛ-12, лизируют инфицированные клетки через апоптоз-зависимый механизм), активации ЕК-клеток, которые выявляются через 48 часов после внедрения вируса гриппа и продуцируют ИФН-γ, ограничивая вирусное распространение путем лизиса инфицированных клеток с помощью перфоринов [6, 59, 151]. Уровни назального и легочного ИФН-α/β быстро увеличиваются после инфекции и коррелируют с уровнем вирусной репликации [6, 59, 151].

Все факторы защиты между собой связаны и взаимозаменяемы. Чем выше активность воспалительной реакции, тем выше их интенсивность, в том числе цитокино- (интерфероно-, интерлейкино-) и антителообразования [6, 59, 151].

Известно, что в ходе иммунного ответа неактивированные Т-хелперы (Th0) участвуют в первичном распознавании антигена и в зависимости от вида антигена, его дозы и пути введения, а также индивидуальных особенностей иммунной системы превращаются в Т-хелперы 1-го или 2-го типа (Th1 или Th2) [6, 59, 151]. Основными цитокинами Th1 являются ИФН-γ, ИЛ-2, ИЛ-12, ФНО-α [6, 59, 151]. Основными цитокинами Th2 являются ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-13 [6, 59, 151].

В свою очередь, факторы, влияющие на дифференцировку Th2, отличаются от тех, которые индуцируют Th1, а в некоторых случаях имеют противоположную направленность. Активация Th2 при гриппе приводит к синтезу ИЛ-4 и ИЛ-10, подавляющих продукцию Т-лимфоцитами ИЛ-1, ИЛ-2, а также активность ИЛ-12, ИФН-α, ИФН-γ и NK-клеток [6, 59, 151].

Согласно данным авторов [13, 22], установлено, что факторами риска развития тяжелых форм гриппа у детей являются значительное повышение уровня ИЛ-1β и уровня ИЛ-8, а универсальным фактором риска развития осложнений при гриппе является низкое содержание в крови ИФН-γ как в острый период, так и в динамике. Высокие показатели IL-8 и IL-10, стабильно сохраняющиеся или нарастающие в динамике при сниженных показателях интерферонообразования, являются факторами риска развития осложнений при гриппе, особенно, при сопутствующих заболеваниях ЦНС и хронических заболеваний легких. В случае снижения уровня ИЛ-8 при резком нарастании в динамике ИЛ-4 в совокупности со стабильно сохраняющимся высоким уровнем ИЛ-1β (показателем температурной реакции) и низких показателях ИФН-γ грипп является провоцирующим фактором обострения хронической бронхолегочной патологии [6, 13, 22].

При недостаточном образовании ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13 развивается цитокиновый шторм, являющийся пусковым механизмом развития синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) с риском формирования синдрома полиорганной недостаточности (заключительного этапа тяжелых инфекционных процессов), преимущественно имеющего место при гриппе, обусловленном новым вариантом вируса [6].

Доказано, что Th1-клетки обеспечивают развитие клеточных форм иммунного ответа, активируя макрофаги и поддерживая пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов, что способствует формированию длительно сохраняющегося иммунитета после перенесенного заболевания [6, 59, 151].

По утверждению Киселева О.И., 2012, при гриппе активированные моноциты выделяют хемокины (ИЛ-8), класс провоспалительных цитокинов, необходимых для активации нейтрофилов и моноцитов и привлечения этих клеток в очаг воспаления, инициируют локальное воспаление в результате вовлечения нейтрофилов и базофилов в процесс хемотаксиса. Активация макрофагов приводит к метаболизированию арахидоновой кислоты с образование и выделением лейкотриена β4 [6].

Вместе с тем продукты, образующиеся при чрезмерной активности иммунологических и окислительно-метаболических процессов, обладают токсическими свойствами и губительно действуют на функции респираторных органов и всего организма в целом. При этом возможно развитие локального или генерализованного системного воспалительного ответа, при котором установлена зависимость между уровнями ряда цитокинов и выраженностью катаболизма, расстройствами кислородного транспорта, функциональными нарушениями в жизненно важных органах. Особенно часто это проявлялось при заражении человека вирусом птичьего гриппа H5N1 [67, 86, 188].

Согласно данным различных источников (Садыков А.С., 1988; Вершинина М.Ю., 2002; Васильева И.А., 2002; Biron C.A., 2001–2002) наиболее важной функцией специфических антител в защите от вирусов гриппа является нейтрализация. Гемагглютинин и нейраминидаза распознаются CD4+ Т-лимфоцитами, что приводит к индукции синтеза специфических антител. Анти-НА-антитела препятствуют заражению клетки, то есть предотвращают инфекцию, а анти-NA-антитела предотвращают выход вируса из инфицированных клеток (уменьшается вирусное распространение) [6]. Сывороточные IgM, IgG и IgA, а также антитела, секретируемые местно в верхнем респираторном тракте (секреторный IgA) участвуют в резистентности к гриппозной инфекции. Первыми В-клетки продуцируют IgM, позднее при первичном ответе, а также при повторном ответе преобладают IgG и IgA [6, 13, 22].

Доказано, что секреторный IgA обладает способностью предупреждать адгезию антигенов к поверхности эпителиальных клеток слизистых оболочек, и фагоцитоз – а это важная составная часть воспаления, осуществляемая клетками мононуклеарно-макрофагальной системы (макрофаги, полиморфноядерные лейкоциты, моноциты, плазматические клетки), при котором реализуется цитолитический потенциал по отношению к возбудителям [6, 13, 22].

В отличие от сывороточных IgG и IgA, секреторный IgA более эффективно нейтрализует вирусы, бактериальные токсины, ферменты, агглютинирует бактерии, снижает колонизацию вируса на слизистых путем образования иммунных комплексов как на слизистой поверхности, так и внутри инфицированных эпителиальных клеток без повреждения тканей, препятствует репликации и вирусному выходу из инфицированной клетки, уменьшает прикрепление вируса гриппа и предотвращает его проникновение в клетку [6, 13, 22]. Согласно данным исследованиям Bernard P.A. (Bernard P.A. и соавт., 2001), было доказано, что важная роль секреторного IgA заключается в функционировании антигенпредставляющих клеток и развитии противовирусных Т-клеток памяти, а также в подавлении адгезии широкого спектра микроорганизмов к эпителиальным клеткам.

По данным Киселева О.И. [6], дефицит IgA вызывает повышение чувствительности к вирусу гриппа, а вот чем выше концентрация IgG в сыворотке крови, тем больше IgG будет находиться на слизистой оболочке респираторного тракта и тем сильнее будет защита от гриппа. Сывороточный IgG нейтрализует вирус гриппа в межклеточном пространстве, тем самым препятствует репликации вируса гриппа, происходит защита нижнего отдела респираторного тракта и вирус гриппа не проникает в другие органы и ткани. Известно, что у человека уровень вирусной репликации связан с тяжестью заболевания [6]. Доказано, что противогриппозные сывороточные IgG эффективны в защите против гомологичной вирусной инфекции и менее эффективны против антигенных вариантов вируса гриппа [6]. Считается, что сывоторочный IgG предотвращает летальный исход при гриппе и развитие пневмонии, а секреторный IgA препятствует вирусной репликации на слизистой оболочке респираторного тракта, обеспечивая при этом эффективность вирусной нейтрализации [6].

Клеточный иммунитет обеспечивается специфическими цитотоксическими лимфоцитами (CD8+), и это «играет важную роль

в контроле гриппозной инфекции» [6]. Главными мишенями CD8-лимфоцитов являются внутренние белки вируса гриппа, а именно NP-белок. Специфические CD8+ Т-лимфоциты способны ограничивать перенос вируса гриппа из верхних отделов респираторного тракта в легкие, контролировать вирусную инфекцию путем прямого лизиса инфицированных клеток и секреции антивирусных цитокинов, таких как ИФН-γ и ФНО-α [6, 59, 151].

Изменение метаболизма и функции клеток при гриппозной инфекции во многом определяется активацией процессов протеолиза во всех органах, но особенно в легочной ткани, вследствие высвобождения большого количества протеиназ из нейтрофильных гранулоцитов на границах с воздухом (дыхательный или метаболический взрыв) [6, 15, 16]. Доказано, что нарушения в системе протеолитического контроля в сторону увеличения протеолитической активности с образованием повышенных концентраций активных форм кислорода и окиси азота являются процессами взаимосвязанными. Их синергизм и утрата барьерных функций клеточных мембран – важнейшая причина генерализации вирусной инфекции, так как в этих условиях вирионы могут распространяться в эпителии бронхов и альвеол от клетки к клетке до формирования цитопатической реакции («туннельный эффект») [6, 15, 16]. Чем быстрее по времени разыгрывается этот процесс, тем тяжелее течение заболевания.

По мнению Маянского Д.Н. [39], можно говорить, что воспалительная реакция развивается при обязательном участии фагоцитов, прежде всего полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) и моноцитов. Процессы усиления фагоцитарной активности нейтрофилов сопровождаются метаболической перестройкой, при которой в очаг воспаления привлекается большое число нейтрофилов и макрофагов.

Выявленные Эндаковой Э.А. с соавторами (1997) закономерности временного соотношения регрессии клинических симптомов и мембранодеструктивных процессов при ряде проанализированных ими заболеваний привели к выделению этапа метаболической ремиссии. Этап метаболической ремиссии после перенесенной инфекции, по сути, и есть период реконвалесценции.

Течение гриппа, как правило, острое и независимо от серотипа возбудителя, для болезни характерна цикличность течения с последующей сменой периодов: инкубационного, продромального, разгара и реконвалесценции. Циклический вариант заболевания может

рассматриваться как эталон адекватного иммунного ответа на внедрение вируса и соответствовать благоприятному исходу заболевания.

Вместе с тем, при безусловном значении для клинических проявлений заболевания его этиологического фактора и массивности инвазии возбудителей, решающую роль играет совокупная активность факторов специфической и неспецифической резистентности организма [6].

Инициация запрограммированной гибели клетки (апоптоза) является ключевой стратегией, способной ограничить репликацию вируса на первичных этапах инфекции [8, 86, 154]. В последнее время Tripathi S. и др., 2013, выявлена способность к индукции апоптоза нуклеопротеина (внутреннего белка вириона) в эпителиальных клетках дыхательных путей человека. Важной особенностью апоптоза является отсутствие воспалительной реакции соседних клеток на продукты распада, так как деградирующая клетка сохраняет целостность мембраны до конечных стадий процесса, а затем подвергается фагоцитозу.

Ряд работ продемонстрировали роль апоптоза в патогенезе гриппа A(H1N1)pdm09. Так, Yang N. и др., 2011, обнаружили индукцию апоптоза в эпителиальных клетках под действием вируса гриппа A(H1N1)pdm09.

Использование при гриппозной инфекции индуктора апоптоза AHPN (6-[3-(1-адамантил)-4-гидроксифенил]-2-нафталенкарбоновой кислоты) на экспериментальных моделях животных в период репарации процессов в легких (4–7 сутки после инфицирования) может способствовать уменьшению площади очагов поражения в легочной ткани, угнетению воспалительной инфильтрации, способствуя предотвращению хронических поражений легких в исходе постгриппозных пневмоний в результате ограничения пролиферации клеток бронхиолярного эпителия [8, 86, 154]. Работами Tran A.T. и др., 2013, показана роль BAD (ингибитора каспаз) в подавлении апоптоза при гриппозной инфекции [207]. Помимо митохондриального пути активации каспаз, для вируса гриппа установлен и рецепторный путь их активации. В этом случае происходит активация рецепторов Fas, с последующим присоединением адаптора FADD (Fas-associated protein with death domain) и активацией каспазы 8. При этом, ингибирование активности FADD, каспазы-8, каспазы-3 и экспрессии анти-апоптотических белков (FLIP и Bcl-XL) приводило к уменьшению репликации вируса гриппа на культуре клеток [8, 86, 154].

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные механизмам патогенеза гриппа [13, 22, 33, 45], до настоящего времени сохраняет свою актуальность продолжение научного поиска в данной области.

1.4. Клиническая картина гриппа

Грипп – острое инфекционное заболевание. Длительность инкубационного периода при гриппе колеблется от нескольких часов до 7 дней, чаще всего она составляет 2–3 дня. Заболевание начинается остро и характеризуется резким повышением температуры тела до 38 °С и выше, наличием выраженных симптомов интоксикации (озноб, головная боль, ломота в суставах, боль в мышцах и при движении глазных яблок) с последующим присоединением катарально-респираторных симптомов (сухость слизистых верхних дыхательных путей, першение в горле, саднение или боли за грудиной, сухой кашель, одышка).

Сердечно-сосудистая система. Частота пульса соответствует температуре тела, реже отмечается относительная брадикардия или тахикардия. У больных старшего возраста могут появиться жалобы на боли в области сердца, приступы стенокардии. Артериальное давление в период разгара заболевания имеет тенденцию к снижению. На ЭКГ выявляются типичные для токсикоза изменения: снижение и зазубренность зубца Р, снижение зубца Т в различных отведениях, относительное удлинение интервала Q-T, удлинение интервала P-Q [6].

Желудочно-кишечный тракт. При тяжелых формах гриппа аппетит может быть снижен вплоть до анорексии. Язык влажный, покрыт белым налетом. Стул чаще задержан, реже может быть его послабление. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта, как правило, не специфичны, чаще связаны с изменениями тонуса вегетативной нервной системы под воздействием токсинов. Однако в период пандемии, вызванной гриппом A(H1N1)pdm09, желудочно-кишечные дисфункции наблюдались у четверти госпитализированных больных. Диспепсические явления у пациентов сохранялись в течение всего острого периода заболевания и проявлялись болями в животе разлитого характера, жидким стулом без патологических примесей, наличием тошноты, а иногда и рвоты [6].

Центральная нервная система. Поражения центральной нервной системы наблюдаются при тяжелом течении гриппа и проявляются

головокружением, нарушением сна, рвотой, менингизмом. При поражении периферической нервной системы имеют место локальные гиперестезии и парестезии кожных покровов, невралгии тройничного нерва, межреберных и других нервов. Особенно часто отмечаются функциональные нарушения со стороны вегетативной нервной системы в виде гиперемии лица, потливости, лабильности пульса [6].

Мочевыделительная система. Поражения мочевыделительной системы при неосложненном гриппе, как правило, не наблюдается, хотя на высоте лихорадки возможна незначительная протеинурия, как следствие токсикоза и циркуляторных расстройств. Клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от возраста больных, состояния иммунной системы, сопутствующих заболевания, а также от серотипа вируса. В табл. 2 перечислены основные симптомы и синдромы пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, наиболее часто встречающиеся у госпитализированных больных [6].

Таблица 2

Симптомы и синдромы пандемического гриппа A(H1N1)pdm09

Синдром	Симптомы
Интоксикационный	Повышение температуры тела (82%) Боли в мышцах, ломота в суставах (48%) Головная боль (47%)
Катарально-респираторный	Кашель (98%) Одышка (51%) Боль в горле (50%) Фарингит (39%) Насморк (33%) Лихорадка в сочетании с кашлем и трахеитом (81%) Рентгенологические находки: мультифокальные изменения (27%), унифокальные изменения (18%), без патологических изменений (50%), плевральный выпот (4%)
Астено-вегетативный	Слабость (59%)
Диспепсический	Тошнота, рвота (18%) Диарея (13%)

При проведении клинической дифференциальной диагностики различных ОРВИ важно знать ведущие клинические и эпидемиологические симптомы этих заболеваний. Для каждой нозологической формы ОРВИ характерен определенный сезонный подъем заболеваемости и определенный набор клинических признаков (табл. 2). Кроме того, предлагается алгоритм диагностики гриппоподобных заболеваний, который может оказаться полезным врачам практического здравоохранения для осуществления ранней клинической диагностики этиологически различных вирусных инфекций.

В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 2–5 дней, исход благоприятный. Однако, по данным ВОЗ, у 10–30% госпитализированных больных возможно развитие осложненных форм гриппа, что значительно уменьшает шансы больного на благоприятный исход заболевания. Подобные осложненные формы течения заболевания характеризуются рядом неотложных состояний, как правило, являющихся результатом крайне тяжелого, гипертоксического течения инфекции, а также рядом вторичных осложнений (табл. 3) [6].

Таблица 3

Осложненные формы гриппа

Состояния, патогенетически обусловленные действием вируса гриппа	
1	2
Вирусное поражение легких	Состояние обусловлено распространенным воспалительным процессом в нижних отделах дыхательных путей. Клинически проявляется (на фоне течения гриппозной инфекции) дыхательной недостаточностью и возможным развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)
Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС)	Состояние обусловлено повреждением капилляров альвеолярных перепонок, воспалительными изменениями, развитием интерстициального и альвеолярного отека, последующим развитием интерстициального фиброза. Клинически проявляется развитием токсического геморрагического отека легких, острой прогрессирующей дыхательной недостаточности

Продолжение табл. 3

1	2
Токсический геморрагический отек легких	Клинически проявляется (на фоне выраженной интоксикации) одышкой, цианозом, расстройством дыхания, появлением примеси крови в мокроте, развитием острой дыхательной недостаточности
Ложный круп	Состояние обусловлено отеком голосовых связок, рефлекторным спазмом мышц гортани. Клинически проявляется внезапным появлением приступа удушья, сопровождаемым тревогой, тахикардией с последующим развитием острой дыхательной недостаточности
Острая дыхательная недостаточность (ОДН)	Состояние обусловлено: 1. В случае развития вирусной пневмонии: сокращением дыхательной поверхности легких, обструкцией бронхиального дерева. 2. Редукцией функционирующих участков легких (ателектаз, коллапс). 3. Неполноценной функцией дыхательных мышц. 4. Нарушением в системе сурфактанта. 5. Нарушением функции дыхательного центра или блокадой афферентных звеньев регуляции дыхательных мышц. 6. Несоответствием между вентиляцией и перфузией. 7. Ларингоспазмом. Клинически проявляется одышкой, акроцианозом, потливостью, тахикардией, нарушением ритма дыхания и нервно-психического статуса
Острая циркуляторная недостаточность, септический шок	Состояние обусловлено нарушением регуляции периферического кровообращения, нарушением микроциркуляции в жизненно важных органах, за счет действия вирусно-бактериальных токсинов. Клинически проявляется снижением АД, тахикардией, гипотермией, гипоксией, нарушениями гемостаза, отеком головного мозга, полиорганной недостаточностью
Инфекционно-токсическая энцефалопатия (ИТЭ)	Состояние обусловлено выраженными расстройствами гемо- и ликвородинамики в головном мозге и повышением внутричерепного давления. Клинически проявляется сильной головной болью, рвотой, оглушенностью, возможно психомоторное возбуждение, расстройство сознания. Опасно развитием отека головного мозга, расстройства дыхания, комы

Окончание табл. 3

1	2
Отек головного мозга	Состояние обусловлено гипоксией мозговой ткани, гиперкапнией, метаболическим ацидозом, гипертермией. Клинически проявляется сильной диффузной головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, наличием менингеальных знаков, застойными явлениями в глазном дне, потерей сознания, судорогами, брадикардией и олигопноэ с развитием острой дыхательной недостаточности
Острая иммуносупрессия беременных	Состояние обусловлено физиологической иммуносупрессией беременных и действием иммуносупрессивного домена в структуре белков вируса гриппа
Неврологические осложнения	Менингит, энцефалит, арахноидит, энцефаломиелит, энцефаломиелополирадикулоневрит, моно- и полиневриты, синдром Гийена-Барре, радикулиты, невриты
Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы	Миокардит
Вторичные осложнения гриппа	
Вторичная пневмония	Состояние обусловлено присоединением бактериальной или грибковой флоры
Септический шок	Состояние обусловлено присоединением бактериальной или грибковой флоры
Осложнения со стороны ЛОР-органов	Гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы, тубоотиты, лакунарная и фоликулярная ангина
Декомпенсация сопутствующих хронических заболеваний	Бронхиальная астма, ХОБЛ, СД, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек

1.5. Диагностика гриппа

Ранняя диагностика гриппа чрезвычайно важна для выбора тактики ведения больного, как на поликлиническом, так и на госпитальном этапе [39]. В табл. 4 перечислены основные методы диагностики гриппа и их описание.

Таблица 4

Способы и методы диагностики гриппа

Методы диагностики	Описание
1	2
1. Беседа с больным	
Опрос жалоб больного	Необходимо уточнить наличие симптомов, как на момент осмотра, так и на момент заболевания
Сбор анамнеза	Особое внимание следует уделить следующим моментам: – когда и как остро началось заболевание; – как протекало заболевание с момента его начала; – имел ли пациент предшествующие заболевания контакты с больными гриппом; – проводилась ли вакцинопрофилактика от гриппа; – принимал ли пациент противовирусные препараты; – есть ли у пациента какие-либо сопутствующие хронические заболевания или иные состояния (беременность)
2. Данные объективного осмотра	
Осмотр	Состояние сознания. Температура тела. Оттенок и влажность кожных покровов (гиперемия, сухость видимых слизистых, инъецированность склер), положение и поведение больного, наличие одышки или затрудненного дыхания
Пальпация	Пальпация лимфоузлов, ригидности грудной клетки, голосового дрожания
Перкуссия	Перкуссия легких (сравнительная, топографическая)
Аускультация	Аускультация легких (тип дыхания, наличие дополнительных шумов: крепитация, шум трения плевры, хрипы)
Жизненно-важные показатели	Сознание, частота дыхательных движений,артериальное давление, частота сердечных сокращений и частота пульса, термометрия

Продолжение табл. 4

1	2
3. Лабораторные и инструментальные методы исследования	
Клинический анализ крови	Без характерных особенностей для больных неосложненными формами гриппа. Используется в качестве скрининга на наличие иных острых/неотложных состояний
Биохимический анализ крови	Без характерных особенностей для больных неосложненными формами гриппа. Используется в качестве скрининга на наличие иных острых/неотложных состояний, обострений сопутствующих хронических заболеваний. 1. Исследование газового состава крови (парциальное давление кислорода (PO_2), углекислого газа (PCO_2), pH, содержание кислорода (O_2CT), насыщение кислородом SpO_2, концентрации HCO_3). 2. Исследование электролитного состава крови (натрий, калий, кальций, магний, неорганический фосфор, хлориды); 3. Исследование протромбинового времени и АЧТВ
ПЦР-диагностика	ПЦР обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с другими известными методами диагностики. Разработаны методики и алгоритмы тестирования, позволяющие определить тип вируса гриппа и расшифровать принадлежность вируса гриппа А к различным субтипам (H1, H3, H1v, H5), а также провести дифференциальную диагностику с возбудителями других респираторных инфекций
Вирусологический метод	Используют для ретроспективной диагностики гриппа, идентификации циркулирующих штаммов, производства вакцин
Бактериологические методы	Бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование мокроты
Пульсоксиметрия	Рекомендуется использование данного метода на всех этапах оказания медицинской помощи больных гриппом с целью ранней диагностики респираторных нарушений

Окончание табл. 4

1	2
Иммунодиагностика	Рекомендуется использование быстрых методов детекции вирусных антигенов (иммунохроматографических, иммуносенсорных, флюорометрических) в качестве простых и удобных методов массовой иммунодиагностики, доступных широкой практике. Выявление антител в сыворотке крови экспресс-методом ИФА, для ретроспективной диагностики методом РПГА (парные сыворотки). Серологические методы остаются актуальными в эпидемиологической практике (мониторинг заболеваемости, оценка иммуногенности вакцин, изучение уровня естественного популяционного иммунитета)
ЭКГ	Рекомендуется проведение электрокардиографии всем больным с диагнозом грипп или «гриппоподобное заболевание»
Рентгенография/компьютерная томография	Рекомендуется проведение лучевой диагностики легких всем больным с диагнозом грипп или «гриппоподобное заболевание». При наличии в анамнезе воспалительных заболеваний придаточных пазух носа, рекомендуется проведение соответствующей лучевой диагностики всем больным гриппом вне зависимости от тяжести заболевания

1.6. *Лечение гриппа*

Всемирной Организацией Здравоохранения для лечения и профилактики гриппа в первую очередь рекомендуются средства этиотропного действия, оказывающие прямое 34 ингибирующее действие на вирусную репродукцию [10, 11, 21].

Озельтамивир (торговое название Тамифлю). Выпускается в капсулах по 75 мг. Принимается внутрь независимо от приема пищи для профилактики гриппа типа А и В. Его профилактическая эффективность достигает 82 %. После контакта с инфицированным лицом препарат следует принимать в течение не менее 7 дней, а во время сезонной вспышки гриппа – до 6 недель. Взрослым и подросткам старше 12 лет тамифлю назначают внутрь по 75 мг×2 раза в день в течение 5 дней, при тяжелом и осложненном течении гриппа – по 150 мг×2 раза в день в течение 5 дней или по 75 мг×2 раза в сутки

в течение 10–14 дней. Профилактическое действие препарата продолжается столько, сколько длится прием препарата.

Тактика назначения противовирусных препаратов:

- противовирусные препараты должны применяться при лечении пациентов с гриппом с целью предупреждения развития тяжелых форм заболевания, осложнений и летальных исходов;
- противовирусные препараты следует назначать не позднее 48 часов от появления первых симптомов болезни. Это стандарт противовирусной терапии, обеспечивающий максимальную клиническую эффективность.

Занамивир (торговое название Занамивир, Реленза). 15 европейских государств одобрили использование препарата Реленза для профилактики гриппа типов А и В. Выпускается в виде дозированного порошка для ингаляции в ротадисках. Лечение следует начинать не позднее чем через 36 ч после появления первых симптомов. Ингалируется с помощью дискхалера. Лечение: взрослые и дети старше 7 лет – 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней. Общая суточная доза – 20 мг.

Согласно руководству озельтамивир и занамивир рекомендованы для предупреждения гриппа в следующих ситуациях:

- наличие вируса гриппа в окружающей среде в количествах, достаточных для развития у кого бы то ни было гриппоподобного заболевания, которое, вероятно, может быть вызвано вирусом гриппа;
- пациент относится к группе риска;
- контакт с лицом с гриппоподобным заболеванием – при возможности начать прием препарата в течение ближайших 36 ч (занамивир) или 48 ч (озельтамивир);
- пациент не достаточно эффективно защищен вакцинацией.

Умифеновир (Арбидол). Отечественный противовирусный химиопрепарат. Является активным препаратом против вирусов гриппа типов А и В, а также против ряда вирусов, вызывающих ОРВИ. Умифеновир ингибирует поверхностный вирусный белок гемагглютинин и предотвращает проникновение вируса гриппа А и В внутрь клетки. Арбидол обладает вирусспецифическими, иммуномодулирующими свойствами, индуцирует продукцию эндогенного интерферона и активизирует фагоцитоз, что позволяет отнести его к препаратам так называемой первой линии защиты против гриппозной инфекции. Кроме того, он оказывает антиоксидантное действие, защищая

клетку от воздействия перекисных соединений и радионуклидов. Изучение терапевтической эффективности арбидола показало, что использование препарата позволяет: достичь быстрого лечебного действия практически на всех стадиях инфекционного процесса; предотвратить тяжелое течение гриппа и других ОРВИ; сократить длительность течения гриппа и других ОРВИ; снизить частоту осложнений и обострений хронических заболеваний; обеспечить быстрое восстановление иммунитета.

Выпускается в таблетках по 0,1 г и в капсулах по 0,05 г и 0,1 г. Применяется для профилактики гриппа, вызванного вирусами А и В. Принимается внутрь до еды. Схема лечения: взрослые и дети старше 12 лет: по 0,2 г×4 раза в сутки в течение 5 дней; при тяжелом и осложненном течении гриппа по 0,4 г×4 раза в сутки – 10–14 дней. В период эпидемии гриппа и заболеваемости ОРВИ с профилактической целью по 0,1 г 1 раз в сутки каждые 3–4 дня в течение 3 недель. Дети 2–12 лет: для профилактики – 0,05 г в течение 10 дней.

Ингавирин – имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты. Оказывает противовирусное действие, эффективен в отношении вирусов гриппа типов А (A(H1N1), в т.ч. «свиной» A(H1N1)pdm09, A(H3N), A(H5N1), типа В, аденовирусной инфекции, парагриппа, респираторно-синцитиальной инфекции. Противовирусный механизм действия связан с подавлением репродукции вируса на этапе ядерной фазы, задержкой миграции вновь синтезированного NP вируса из цитоплазмы в ядро. Оказывает модулирующее действие на функциональную активность системы интерферона: вызывает повышение содержания интерферона в крови до физиологической нормы, стимулирует и нормализует сниженную α-интерферон продуцирующую способность лейкоцитов крови, стимулирует γ-интерферон продуцирующую способность лейкоцитов. Вызывает генерацию цитотоксических лимфоцитов и повышает содержание NK-T клеток, обладающих высокой киллерной активностью по отношению к трансформированным вирусами клеткам и выраженной противовирусной активностью.

Противовоспалительное действие обусловлено подавлением продукции ключевых провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF-a), интерлейкинов (IL-1B и IL-6), снижением активности миелопероксидазы.

Терапевтическая эффективность при гриппе и других ОРВИ проявляется в укорочении периода лихорадки, уменьшении интоксикации

(головная боль, слабость, головокружение), катаральных явлений, снижении числа осложнений и продолжительности заболевания в целом.

Проведенные экспериментальные токсикологические исследования свидетельствуют о низком уровне токсичности и высоком профиле безопасности препарата (LD50 превышает терапевтическую дозу более чем в 3000 раз). Препарат не обладает мутагенными, иммунотоксическими, аллергизирующими и канцерогенными свойствами, не оказывает местнораздражающего действия. Ингавирин® не влияет на репродуктивную функцию, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

Препарат не метаболизируется в организме и выводится в неизмененном виде.

Показания к применению: лечение гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций (аденовирусная инфекция, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция) у взрослых и детей от 13 лет. Профилактика гриппа А и В и других острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Для лечения гриппа и ОРВИ взрослым назначают по 90 мг 1 раз в день, детям от 13 до 17 лет – по 60 мг 1 раз в день. Длительность лечения 5–7 дней (в зависимости от тяжести состояния). Прием препарата начинают с момента появления первых симптомов заболевания, желательно не позднее 2 суток часов от начала болезни. Для профилактики гриппа и ОРВИ после контакта с больными лицами взрослым назначают по 90 мг 1 раз в день, в течение 7 дней.

Принципиально новым разделом химиотерапии вирусных инфекций стал целенаправленный дизайн ингибиторов нейраминидазы. В 90-е годы в мире были выпущены в продажу препараты – ингибиторы нейраминидазы: занамивир (Relenza), который вводится в дыхательные пути с помощью ингалятора или интраназального аэрозоля, и первый пероральный ингибитор нейраминидазы – озельтамивир фосфат (Tamiflu). Клинические испытания продемонстрировали высокую эффективность препаратов при лечении, начатом в первые 36 часов заболевания.

В табл. 5 представлен сравнительный анализ терапевтических свойств наиболее известных препаратов, использующихся для лечения и профилактики гриппа [10, 11].

На основе стандартов специализированной медицинской помощи при гриппе средней степени тяжести и тяжелой степени тяжести,

утвержденных Методических рекомендаций по диагностике и лечению гриппа Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2016 году, опыта лечения пациентов в период пандемии в ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России [10] и в последующие эпидемические сезоны разработаны схемы лечения и профилактики неосложненных форм гриппа у взрослых больных и беременных (табл. 6, 7, 8, 9).

Таблица 5

Основные препараты для лечения и профилактики гриппа

Группы лекарственных препаратов	Механизм действия/группы	Препараты	Оценка терапевтической эффективности
Основные этиотропные препараты	Блокаторы ионного канала белка М2	Римантадин	Для чувствительных штаммов – высокая
	Ингибиторы нейраминидазы	Осельтамивир Занамивир	Высокая на ранних стадиях заболевания (первые 3 дня)
		Перамивир (в/в)	Высокая, в том числе для лечения тяжелого гриппа.
	Специфический шаперон гемагглютинина вируса гриппа – ингибитор слияния	Умифеновир	Средняя до относительно высокой
Этиотропные препараты нового поколения	Ингибитор вирусной полимеразы	Т-705	Относительно высокая
	Ингибитор ядерно-цитоплазматического транспорта белка NP (РНП)	Ингавирин	Относительно высокая + противовоспалительная активность
Этиотропные препараты, направленные на сигнальные системы клеток	Ингибитор активации G-белков и сигнальной системы ONOO	Ингибиторы протеинкиназ Триазавирин	Высокий терапевтический эффект в течение всего цикла репродукции

Таблица 6

Схемы лечения и профилактики гриппа для взрослых: легкие, не осложненные формы

Лечебная схема	Экстренная профилактика (при контакте с больным гриппом)
Осельтамивир (Тамифлю®)	
75 мг 2 раза/сут. в течение 5 дней (суточная доза 150 мг)	75 мг 1 раз/сут. в течение 10 дней
Занамивир для ингаляций (Реленза®)	
2 ингаляции (2×5 мг) 2 раза/сутки в течение 5 дней (суточная доза 20 мг) !Может развиться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе	2 ингаляции (2×5 мг) 1 раз/сут. в течение 10 дней (суточная доза 10 мг)
Ингавирин®	
90 мг 1 раз/сут. в течение 5 дней	90 мг 1 раз/сут. в течение 7 дней
Умифеновир (Арбидол®)	
200 мг 4 раза/сут. в течение 5–7 дней (суточная доза 800 мг)	200 мг ежедневно в течение 10–14 дней

Таблица 7

Схемы лечения гриппа для взрослых: среднетяжелые, не осложненные формы

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир (Тамифлю®)	75 мг 2 раза/сут. в течение 5 дней (суточная доза 150 мг)
Занамивир для ингаляций (Реленза®)	2 ингаляции (2×5 мг) 2 раза/сутки в течение 5 дней (суточная доза 20 мг) !Может развиться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе
Ингавирин®	90 мг 1 раз/сут. в течение 5 дней
Умифеновир (Арбидол®)	200 мг 4 раза/сут. в течение 5–7 дней (суточная доза 800 мг)

Таблица 8

Применение противовирусных препаратов в период беременности и в послеродовый период при лечении гриппа

Название препарата	Тяжесть течения	Схема лечения
Осельтамивир (Тамифлю®)	Легкое и средней тяжести, не осложненное Тяжелое	75 мг капсула или 75 мг суспензии×2 р. в день (5–7 дней) 150 мг×2 р. в день (7–10 дней)
Занамивир (Реленза®) Может развиться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе без предшествующих заболеваний в анамнезе.	Легкое и средней тяжести, не осложненное	2 ингаляции по 5 мг (10 мг)×2 р. в день в течение 5–7 дней
Виферон® (суппозитории ректальные) (после 14 недель беременности) или в комбинации с Осельтамивиром	Тяжелое	500000 МЕ×2 р. в день в течение 7–10 дней 150 мг×2 р. в день, 7–10 дней

Стационарное лечение рекомендуется больным с высоким риском тяжелого и осложненного течения гриппа.

Таблица 9

Лечение взрослых больных тяжелыми и осложненными формами гриппа

Препарат	Схема лечения
Осельтамивир (Тамифлю®)	150 мг 2 раза/сут в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг)
Занамивир для ингаляций (Реленза®)	2 ингаляции по 5 мг два раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир (Тамифлю®) в комбинации с имидазолилэтанамид пентандиовой кислотой (Ингавирином®)	150 мг 2 раза/сут в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг) + 180 мг 1 раз/сут в течение 5–10 дней

1.7. Профилактика гриппа

Независимо от сезона и территориального расположения, профилактика гриппа имеет огромное значение для снижения процента заболеваемости и его негативных последствий. Все меры профилактики можно разделить на специфические и неспецифические.

- Специфическая профилактика – массовая вакцинация (иммунопрофилактика).
- Неспецифическая профилактика – закаливание, прием витаминных комплексов и адаптогенов.

Для плановой профилактики гриппа требуется проведение комплексных мероприятий, обязательно включающих в себя точное выполнение противоэпидемических рекомендаций, использование индивидуально подобранных средств иммунопрофилактики и закаливание. В этом случае обеспечивается надежная защита не только от вируса гриппа, но и от ОРВИ и ОРЗ, в том числе и в детском возрасте.

К мерам профилактики гриппа, ОРЗ и ОРВИ относится ранняя диагностика и своевременная изоляция больного от окружающих сроком до 7 дней. Дома для больного желательно выделить отдельную комнату. Обязательно регулярное проветривание помещения, полы и предметы обихода обрабатываются дезинфицирующими растворами, общение с ребенком по возможности следует ограничить. Уход за болеющим осуществляется исключительно в маске из 5–6 слоев марли.

В периоды эпидемических подъемов заболеваемости вирусными заболеваниями важны организационные мероприятия:

- ограничение любых контактов с больными людьми;
- лечение больных гриппом, ОРЗ и ОРВИ преимущественно на дому в условиях полной изоляции до окончательного выздоровления (восстановления функций эпителия дыхательных путей);
- соблюдение постельного режима при высокой температуре;
- медобслуживание на дому с ограниченными посещениями поликлиники и иных общественных мест;
- проведение оздоровительных мероприятий (закаливание и т.д.) по индивидуально составленной программе.

Профилактические мероприятия, направленные на источник инфекции [11]

Больной человек наиболее заразен для окружающих первые 3–4 дня болезни, хотя выделение вируса возможно на протяжении

всего заболевания и даже в период выздоровления. Дети, особенно маленькие, потенциально «опасны» более длительный период (7–10 дней).

Профилактические мероприятия, направленные на первое звено эпидемической цепи в данном случае, заключаются в своевременной диагностике и лечении больных гриппом.

Особого внимания в данном плане заслуживают ежедневные медицинские осмотры, проведение которых в организованных коллективах необходимо в периоды эпидемических подъемов заболеваемости гриппом.

Профилактические мероприятия, направленные на механизмы и пути передачи

Главным механизмом передачи гриппа является воздушно-капельный (при кашле и чихании, с капельками слюны). Однако, в условиях большой скученности населения мегаполисов, возможна реализация контактного механизма передачи гриппа, когда вирусные частицы доставляются с контаминированных поверхностей общественного пользования к слизистой верхних дыхательных путей через руки.

Во внешней среде вирус гриппа способен сохраняться не долго – от 2 до 8 часов. Погибает под воздействием высоких температур (75–100 °С), а также некоторых бактерицидных агентов, таких как спирт, перекись водорода, щелочь (мыло).

Антисептики на основе йода также эффективны против вирусов гриппа при использовании в соответствующих концентрациях на протяжении достаточного количества времени [11].

Активным биологическим действием обладают ультрафиолетовые (УФ) лучи. При этом наибольшую бактерицидность имеют лучи с длиной волны 250–260 нм. Обеззараживание помещения УФ лампами проводится как прямым, так и рассеянным облучением. Прямое облучение помещения (спальни, палаты, учебные кабинеты) проводится в отсутствии людей лампами УФ различного типа (потолочные, настенные, передвижные). Такой метод быстро обеспечивает инактивацию вирусов и другой микрофлоры в воздухе и частично на предметах обстановки [11].

Метод рассеянного облучения может применяться в присутствии людей. При этом облучатели устанавливают на расстоянии 2–2,5 м от пола, направляя саму лампу в потолок. Доказано, что безвредной

для человека дозой УФ-облучения является доза, полученная из расчета: 1 Вт номинальной мощности лампы на 1 м^3 воздуха в течение 5–6 часов. Следовательно, для помещения с объемом воздуха 15 м^3 достаточно лампы мощностью 15 Вт (ДБ-15), для помещения с объемом 30 м^3 – лампы ДБ-30-1 [11].

Неотъемлемой и важной частью противоэпидемических мероприятий в очаге является текущая дезинфекция предметов личного обихода и всего помещения. Необходимо тщательное обеззараживание посуды, для чего используются дезинфицирующие растворы, из которых самой доступной и распространенной группой являются хлорсодержащие препараты.

Для обработки поверхностей помещений (пол, стены, двери), а также мебели, оборудования используются 1% раствор хлорамина Б или ХБ, 1% осветленный раствор хлорной извести, 0,15% осветленный раствор НГК, 1% раствор гипохлорида натрия и подобные средства. Обеззараживание проводится путем орошения или протирания поверхностей с последующей влажной уборкой. Норма расхода растворов – 300 мл/м^2. Время экспозиции при заключительной дезинфекции – 60 мин. Можно использовать также 1% раствор Полисепта (100 мл/м^2), 3% раствор Пероксимеда (200 мл/м^2), 1% растворы Велтолена или Фогуцида (100 мл/м^2).

Таким образом, основными профилактическими мероприятиями, направленными на предотвращение реализации механизмов и путей передачи вируса гриппа, являются:

- Избегание прямых контактов с больными ОРВИ (ближе 1 метра), избегание людных мест в периоды эпидемии или пандемии гриппа.
- Использование одноразовых масок (смена маски каждые 2–3 часа).
- Наиболее целесообразно применение маски на больном с целью предотвращения образования мелкодисперсной аэрозольной взвеси, содержащей вирусные частицы, при разговоре, кашле и чихании.
- Регулярное проветривание помещений общего пользования.
- Использование одноразовых бумажных платков и регулярное мытье рук с мылом, избегание прямых контактов кистей рук с поверхностями общего пользования в периоды эпидемии или пандемии гриппа.
- Избегание контактов грязных рук с глазами, носом и ртом.
- Регулярная обработка поверхностей общего пользования антисептическими растворами.

● Туалет полости носа: регулярное промывание наружных отделов носовых ходов мыльным раствором или специальными солевыми растворами.

Профилактические мероприятия, направленные на восприимчивый организм

1. Ведение здорового образа жизни (полноценный сон, свежий воздух, активный отдых, сбалансированная пища, богатая витаминами).

2. Профилактика и лечение сопутствующих заболеваний и состояний, обуславливающих повышение восприимчивости организма к вирусу гриппа или способствующих развитию иммунодефицита, а также являющихся факторами риска тяжелого/осложненного течения гриппа.

Вышеперечисленные правила простые, но достаточно действенные. Однако не всегда этих мер предосторожности хватает для того, чтоб устоять перед вирусами. Потому наряду с активным образом жизни и правильным питанием целесообразно пройти и медикаментозную профилактику.

На сегодняшний день существуют два наиболее распространенных метода **медикаментозной профилактики**:

● вакцинация от гриппа;

● прием противовирусных препаратов.

В настоящее время одним из эффективных способов профилактики является **вакцинация**.

Единственным методом специфической профилактики гриппа, который дает и профилактический и экономический эффект, является применение вакцины.

Основным принципом вакцинации против гриппа является то, что пациенту вводится ослабленный или убитый вирус гриппа (или искусственно синтезированный белок, который идентичен белку агента) для того, чтобы стимулировать продукцию антител для борьбы с возбудителем заболевания.

По данным исследований вакцинопрофилактика в 2,5–4 раза более эффективна, чем профилактика гриппа общеукрепляющими средствами.

Вакцинация против гриппа способствует уменьшению заболеваемости, частоты и тяжести осложнений от гриппа, снижает летальность в группах повышенного риска.

При введении вакцины в вашем организме образуются антитела к вирусу гриппа, которые потом при встрече с ним (заражении) смогут его уничтожить.

Иммунизация против гриппа проводится перед началом эпидемического сезона, оптимальные сроки сентябрь-ноябрь (для нашего региона вакцинация возможна и в декабре, так как массовое распространение вируса гриппа и эпидподъем заболеваемости приходится на конец января – начало февраля следующего года), для того чтобы к началу эпидемического распространения инфекции у человека сформировался иммунный ответ на введенный препарат. После вакцинации антитела в организме привитого человека появляются через 12–15 дней, иммунитет сохраняется в течение года. Вакцины против гриппа производятся на каждый сезон, в их состав входят актуальный штаммы вирусов гриппа (не менее 3-х), циркуляция которых прогнозируется ежегодно Всемирной Организацией здравоохранения [6, 10, 11, 19].

Современные вакцины против гриппа помимо формирования специфического иммунитета к определенным вирусам гриппа, повышают общую резистентность организма к другим респираторным вирусам. Так, отечественные инактивированные вакцины содержат в своем составе иммуномодулятор полиоксидоний, который еще до выработки специфического иммунитета способствует повышению защитных сил организма при встрече с респираторными вирусами. Прививка против гриппа вакцинами отечественного или зарубежного производства не дает 100 % защиты от заболевания. По данным статистических наблюдений защитные титры антител к вирусу гриппа после вакцинации лиц разного возраста определятся у 75–92 % вакцинированных. Поэтому некоторые привитые люди заболевают гриппом, однако, как правило, заболевание упривитых протекает в более легкой форме, без серьезных осложнений. Прививка против гриппа не исключает и заболевание другими респираторными вирусами, которых насчитывается более 200 видов, однако, в отличие от гриппа, клиника респираторных вирусных инфекций не тяжела, нет выраженной интоксикации организма, заболевание ограничивается поражением верхних дыхательных путей (насморк, боли в горле), иногда без температурной реакции со стороны организма.

Вакцинация против гриппа приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации с 2011 года включена в Национальный календарь прививок, согласно которому вакцинации против гриппа подлежат:

- дети с 6 месяцев;
- учащиеся 1–11 классов;
- студенты высших профессиональных и средних профессиональных учебных заведений;
- взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских и образовательных учреждений, транспорта, коммунальной сферы и др.);
- взрослые старше 60 лет.

Эти категории лиц прививаются бесплатно, вакцинами, поставляемыми в субъекты Российской Федерации за счет средств федерального бюджета.

Вакцинация граждан, не вошедших в Национальный календарь прививок, осуществляется вакцинами, приобретаемыми за счет средств субъектов Российской Федерации, муниципальных образований, организаций и предприятий или личные средства. Статистическими наблюдениями установлено, что иммунизация более 20% граждан проживающих на территории административной единицы (субъект, район, город) создает коллективный иммунитет к гриппу и оказывает существенное влияние на снижение заболеваемости в данной популяции людей.

Все современные вакцины подразделяются на три категории:

1. Вакцины I поколения – цельновирионные (живые).
2. Вакцины II поколения – расщепленные (сплит-вакцины).
3. Вакцины II поколения – расщепленные (сплит-вакцины).

Вакцины имеют в своем составе два вида вирусных антигенов типа А и один антиген типа В. Антигены штаммов А/Москва/10/99 (h1N2), А/Новая Каледония/20/99 IVR-116), А/Новая Каледония/20/99 (H1N1), (А/Панама/2007/99 RESVIR-17), (В/Гонконг/330/2001 (В/Шангдонг/7/97) и А H1N1/Калифорния/04/2009 были включены в состав прививочных вакцин по рекомендации ВОЗ.

В связи с продолжающейся циркуляцией вируса пандемического гриппа, антигенным дрейфом вируса А/Брисбен/10/2007 (H3N2) и увеличением доли вирусов антигенно подобных A/Perth/16/2009 (H3N2), ВОЗ на сезон 2010–2011 годов для стран Северного

и Южного полушарий рекомендовала включить в состав сезонных противогриппозных вакцин следующие штаммы:

- A/California/07/2009(H1N1).
- A/Perth/16/2009 (H3N2).
- B/Brisbane/60/2008 (H3N2).

Живые вакцины содержат рекомбинантный ослабленный вирус гриппа. Применяется интраназально (распыление в нос) у взрослых и детей с 3 лет. Для формирования надежного иммунитета достаточно однократного распыления препарата. Такие вакцины содержат наиболее полный набор антигенов и обладают способностью защищать не только от вирусов гриппа, но и других ОРВИ. Современные вакцины этого типа безопасны и в отличие от инактивированных действуют более избирательно – если человек уже защищен от гриппа, дополнительной стимуляции иммунной системы происходить не будет.

Инактивированные цельновирионные вакцины содержат убитый целый вирус. Вакцина состоит из цельного вириона. Требует очень высокой степени очистки препарата от яичных белков, которые могут вызывать аллергическую реакцию. Применяется: интраназально с 7 лет двукратно с интервалом 3–4 недели, парентерально (внутримышечно или глубоко подкожно) – с 18 лет однократно.

Инактивированные расщепленные (СПЛИТ) вакцины (Бегривак, Ваксигрипп, Флюарикс) – содержат частицы разрушенного инактивированного вируса гриппа: поверхностные – отвечают за формирование специфического иммунитета против конкретных штаммов гриппа, вошедших в состав вакцины в данном эпидсезоне. Этот вид вакцин, как и живые вакцины, содержит так же и некоторые виды внутренних антигенов – они отвечают за формирование так называемого «перекрестного иммунитета», т.к. являются общими для всех штаммов вирусов гриппа и могут частично защищать и от других штаммов, не вошедших в вакцину. Детям, не привитым и не болевшим гриппом ранее, проводится двукратная вакцинация с интервалом в 4 недели. Взрослым однократно.

Инактивированные субъединичные вакцины (Агриппал, Гриппол, Инфлювак) содержат только поверхностные инактивированные антигены вируса гриппа, которые отвечают за формирование специфической защиты. Эффективность однократного вакцинирования составляет примерно 70–90%, т.е. 70–90% вакцинированных людей не заболеют гриппом. Но при этом они могут заболеть другими

ОРВИ. Детям, не привитым ранее, рекомендуется двукратная вакцинация с интервалом в 4 недели. Взрослым однократно.

В первую очередь прививать нужно людей из группы риска:

- дети детских дошкольных учреждений и школьники 1–11 классов;
- студенты;
- медицинские работники;
- работники образования;
- лица старше 60 лет;
- люди, живущие с ВИЧ и пациенты с иммунодефицитными состояниями;
- пациенты с тяжелой и среднетяжелой формами бронхиальной астмы, хроническим бронхитом и другими заболеваниями легких и бронхов, протекающими в хронической форме;
- пациенты с выраженными геодинамическими дисфункциями и другими болезнями сердца;
- пациенты с гемоглобинопатиями, в том числе с серповидноклеточными анемиями и т.д.;
- пациенты, имеющие в анамнезе сахарный диабет, а также хронические метаболические и почечные заболевания;
- подростки, длительное время принимавшие аспирин (в этом случае существует риск возникновения синдрома Рея).

Прививочная кампания начинается с составления списка и предварительного отбора лиц, подлежащих прививкам. Учитываются постоянные и временные медицинские противопоказания, и прививочный анамнез в предшествующие годы. Перечень противопоказаний имеется в инструкции (наставлении) по применению вакцины. Во всех странах, где применяются ИГВ, определено только одно постоянное противопоказание: аллергия к яичному белку (кроме вакцин с накоплением вируса на культуре клеток).

Непосредственно перед прививкой измеряется температура тела, проводится обязательный медицинский осмотр детей и при предъявлении жалоб – взрослых. Проведение прививок осуществляют в специально оборудованных кабинетах вакцинопрофилактики. Прививки на предприятиях и в учреждениях проводят в специально организованных прививочных пунктах. Для прививок лиц «группы риска» из числа неработающего взрослого населения прививочные пункты развертываются в территориальных поликлиниках.

Отечественные и импортные вакцины, разрешенные к применению в России.

В России выпускаются четыре вакцины, одна живая и 3 инактивированные:

- живая гриппозная вакцина (вакцина гриппозная аллантоисная интраназальная живая сухая);
- вакцина гриппозная инактивированная цельновирионная элюатно-центрифужная жидкая;
- вакцина гриппозная инактивированная цельновирионная жидкая центрифужная типа А (H1N1), А (H3N2) и В;
- вакцина гриппозная тривалентная полимерная субъединичная (гриппол).

Все пять импортных вакцин, зарегистрированных в России, являются инактивированными: Ваксигрипп, Бегривак, Флюарикс, Инфлювак, Агриппал.

В России в среднем ежегодно используется по 4–5 млн. и более доз живой гриппозной вакцины и в среднем по 1–2 млн. доз зарубежных вакцин.

Гриппол. Отечественная вакцина дополнительно содержит иммуномодулятор Полиоксидоний, который усиливает иммунный ответ. Антигенный состав Гриппола изменяют каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и рекомендациями ВОЗ. Установлено, что вакцина гриппол, за счет содержания в ней иммуномодулятора, не только обеспечивает защиту от гриппа, но и снижает заболеваемость ОРВИ в 2,4 раза.

Ваксигрип. Является наиболее безопасной среди 12 европейских вакцин против гриппа, в числе которых зарегистрированные в России «Флюарикс» и «Инфлювак». Обладает не только 90–100% профилактической эффективностью в отношении вируса гриппа, но и снижает заболеваемость другими ОРЗ на 70%.

Вакцина Ваксигрип снижает общую продолжительность нетрудоспособности в 6 раз.

Инфлювак. Исследования, проведенные в двух районах Московской области и посвященные массовой иммунизации детей в возрасте от 3 до 17 лет в сезон 2000–2001 гг. вакциной инфлювак, показали, снижение гриппоподобных заболеваний на 60,9% у детей, посещающих детский сад, и на 56,6% у школьников.

Создание новых вакцин

Виросомальная субъединичная вакцина (Инфлексал V) – противогриппозная вакцина, предназначена для пожилых людей со слабым здоровьем. Виросомальная вакцина Инфлексал V обладает более выраженными и клинически значимыми преимуществами по сравнению с вакциной с адъювантом (Флуад).

Субъединичная вакцина с адъювантом (Флуад) – с уверенностью утверждать, что эта вакцина имеет потенциальные клинические преимущества по сравнению с субъединичной вакциной без адъюванта невозможно.

Субчастичная вакцина – разработана на основе технологии клеточных культур. Безопасна, хорошо переносится и эффективна в той же степени, что и вакцина на основе куриных эмбрионов, которая считается «золотым стандартом». Такая вакцина уже разработана Solvay Pharmaceuticals и в настоящее время рассматривается нормативными органами для получения лицензии на продажу в странах Европы.

Вакцинация против гриппа имеет ряд особенностей и ограничений.

- У лиц старшей возрастной группы и лиц с нарушениями иммунного ответа эффективность вакцинации при совпадении антигенных свойств вакцины и штамма вируса гриппа, вызвавшего эпидемию, составляет не более 60% (среди здоровых лиц молодого возраста – 70–90%).
- Введение вакцины способствует синтезу защитных антител только к конкретным штаммам вируса гриппа и не влияет на защиту от других возбудителей ОРВИ.
- Иммунизация эффективна, если проведена заблаговременно, т.к. защитный титр антител начинает формироваться к концу третьей недели и сохраняется до 3 месяцев.
- Сразу после введения вакцины возможен длительный (от 1 до 2 недель) иммуносупрессивный период, способствующий обострению хронических очагов инфекции (в том числе обострению герпетической инфекции).
- Вакцинация против гриппа должна проводиться в медицинском учреждении специально обученным медицинским персоналом, имеющим соответствующий допуск, в сертифицированном кабинете с обязательным.

● Наличием набора против анафилактического шока. Перед вакцинацией обязателен осмотр врача.

● Вакцинация против гриппа не проводится в период острых инфекционных заболеваний другого генеза, в период реконвалесценции или при обострении хронических очагов инфекции.

● Противопоказаниями к вакцинации также являются повышенная чувствительность к яичному белку, беременность и лактация.

● Необходимо проявлять осторожность при наличии в анамнезе указаний на аллергические заболевания и/или аутоиммунные процессы (из–за возможности их обострения).

При парентеральном введении вакцины возможно развитие местных (болезненность, покраснение в месте инъекции) и общих (насморк, кашель, общее недомогание, мышечные боли, головная боль, тошнота, аллергические реакции) побочных эффектов. Надо подчеркнуть, что вирусы гриппа, введенные при вакцинации, могут определяться в назальном секрете в течение 1 недели, оставаясь при этом генетически стабильными. Несмотря на то, что передача вируса от иммунизированных детей встречается редко, а данных по передаче от взрослых не зафиксировано, пациентам, иммунизированным живой аттентуированной вакциной, необходимо избегать контакта с больным с выраженным иммунодефицитом (в том числе с больными после трансплантации) в течение как минимум 1 недели после вакцинации.

В настоящее время помимо вакцинации как основного средства борьбы против гриппа ВОЗ рекомендовано применение препаратов этиотропного действия, направленных на определенную вирусспецифическую мишень в цикле репродукции вируса.

Противопоказания к вакцинации против гриппа субъединичными вакцинами являются крайне ограниченными, и включают в себя исключительно следующие причины:

● Серьезные аллергические реакции на предыдущие введения вакцины.

● Аллергия к компонентам вакцины (например, к белку куриных яиц).

● Острое заболевание с температурой.

Противопоказания к вакцинации живыми вакцинами более широки и включают в себя:

● острое заболевание;

● аллергия к куриному белку;

● диффузные заболевания соединительной ткани;

- заболевания надпочечников;
- заболевания нервной системы;
- хронические заболевания легких и верхних дыхательных путей;
- сердечно-сосудистая недостаточность и гипертоническая болезнь II и III стадий;
- болезни почек;
- болезни эндокринной системы;
- болезни крови;
- беременность.

Экстренная профилактика проводится с применением препаратов немедленного действия на возбудители инфекции, каким обладают противовирусные препараты, интерфероны, быстродействующие индукторы интерферона.

Сезонная профилактика проводится с использованием в основном препаратов иммунотропного действия в виде курсов разной продолжительности, воздействующих на макроорганизм, неспецифически стимулирующих защитные функции иммунной системы.

Внутриочаговая экстренная профилактика (или превентивное лечение) проводится непосредственно в окружении больного гриппом или ОРВИ, поскольку в семье, в коллективе обычно заражаются практически все, кто находится в пределах одного помещения. Продолжительность внутриочаговой профилактики составляет 5–7 дней, однако в организованном коллективе взрослых или детей, где в отличие от семьи может быть не один источник инфекции, прием препаратов более длительный.

Внеочаговая или плановая профилактика проводится в период эпидемии гриппа или эпидемического подъема ОРВИ, обычно в коллективах или среди людей, не привитых от гриппа. Ее продолжительность – от 2 до 6 недель. Препараты принимают или ежедневно или, если препарат обладает пролонгированным действием, 1–2 раза в неделю.

Сегодня, в случае заболевания, лечение основывается на применении этиотропных, патогенетических и симптоматических средств – в зависимости от тяжести заболевания. На первый план выступают препараты этиотропного действия, оказывающие непосредственное влияние на репродукцию вируса.

Глава 2. ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

2.1. Внебольничная пневмония на фоне гриппа А (H1N1)pdm09

В настоящее время под внебольничной пневмонией понимают острое заболевание, которое возникло во внебольничных условиях, то есть вне стационара, или диагностировано в первые 48 часов от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в лечебных учреждениях в течение 14 суток и более, и сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы [5, 12].

Внебольничные пневмонии – это одни из самых распространенных заболеваний в мире. Ежегодная заболеваемость внебольничными пневмониями в мире составляет в 10–12 человек на 1000 населения [5, 12, 18]. В таких европейских странах, как Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания, ежегодно регистрируется более 3 млн случаев заболевания внебольничными пневмониями, в США – более 5 млн случаев. Летальность от внебольничных пневмоний в этих странах составляет 50–60 человек на 100 000 населения.

В России общее число больных пневмонией ежегодно превышает 1,5 миллиона (от 315,1 до 389,2 человек на 100 000 населения). Заболеваемость у пациентов в возрасте старше 18 лет составляет 3,44 ‰. Наибольший процент заболеваемости пневмонией у взрослых диагностируется в Сибирском (4,18 ‰) и Северо-западном федеральных округах (3,69‰), наименьший – в Центральном федеральном округе (3,07 ‰) [13, 222].

Летальность от внебольничных пневмоний в РФ составляет от 1 до 30 %. Среди пациентов молодого и среднего возраста, не имеющих

сопутствующие заболевания регистрируется наименьший процент летальности при внебольничной пневмонии (1–3 %), а у пациентов старше 60 лет с сопутствующей патологией и при тяжелом течение внебольничной пневмонии процент летальности достигает 15–30 % [5, 12, 13, 22].

Противоинфекционную защиту нижних дыхательных путей составляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чиханье, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхов) и механизмы неспецифического и специфического иммунитета, которые подразделяются на клеточные и гуморальные [5, 12]. Причинами воспаления легочной ткани являются уменьшение эффективности защитных механизмов макроорганизма и массивность дозы микроорганизмов и/или их повышенная вирулентность [5, 12, 24, 25].

Наиболее частым возбудителем внебольничных пневмоний является Streptococcus pneumoniae, который встречается в 30–50% случаев заболевания, на втором месте – «атипичная» микрофлора *(Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila)* в 8–30% случаев заболевания [5, 12, 24, 25]. В 3–5% случаев этиологическим агентом выступают такие микроорганизмы, как: *Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae* и другие энтеробактерии [5, 12, 24, 25].

По данным НИИ Пульмонологии, для некоторых микроорганизмов (*Streptococcus viridans, Staphylococcus epidermidis* и другие коагулазанегативные стафилококки, *Enterococcus spp., Neisseria spp., Candida spp.*) нехарактерно развитие бронхолегочного воспаления. Их выявление в мокроте у пациентов без иммунодефицита с высокой степенью вероятности говорит о контаминации материала микрофлорой верхних отделов дыхательных путей [5, 12, 24, 25].

Кроме классических возбудителей внебольничных пневмоний высокую значимость в развитии воспаления легких также имеют вирусы и бактериально-вирусные ассоциации. Внебольничную пневмонию могут вызывать респираторные вирусы: вирусы гриппа, аденовирусы, коронавирусы, риносинцитиальный вирус. В большинстве случаев инфекции, вызываемые группой респираторных вирусов, имеют нетяжелое течение, однако у лиц пожилого и старческого возраста при наличии сопутствующих бронхолегочных, сердечно-сосудистых заболеваний или вторичного иммунодефицита, а также в организованных коллективах, в том числе у лиц молодого возраста, они могут ассоциироваться с развитием тяжелых, угрожающих жизни осложнений [5, 12, 24, 25].

Развитие внебольничных пневмоний происходит в результате реализации нескольких патогенетических механизмов, важнейшими из которых являются [5, 12, 24, 25]:

- нарушения сложной многоступенчатой системы защиты органов дыхания от проникновения микроорганизмов в респираторные отделы легких;
- механизмы развития локального воспаления легочной ткани; формирование системных проявлений заболевания;
- формирование осложнений.

В каждом конкретном случае особенности патогенеза и клинического течения пневмонии определяются свойствами возбудителя и состоянием различных систем макроорганизма, участвующих в воспалении.

Выделяют четыре патогенетических механизма, с разной частотой обусловливающих развитие пневмонии [5, 12, 24, 25]:

- аспирация секрета ротоглотки;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции (эндокардит трикуспидального клапана, септический тромбофлебит вен таза);
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов (абсцесс печени, медиастенит) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

При гриппе пневмонии развиваются в результате угнетения вирусами адгезивной способности эпителия трахеи и бронхов. Кроме этого, развитие пневмонии происходит в результате нарушения дренажной функции бронхов, скопления жидкости в интерстициальной ткани и в просвете альвеол, нарушения микроциркуляции и повышения давления в малом круге кровообращения [5, 12, 24, 25].

На основании известных данных, развитие тяжелого течения пневмонии связано с наличием признаков синдрома системного воспалительного ответа [5, 12, 24, 25].

Процесс развития системного воспаления состоит из следующих феноменов:

- первичная и вторичная системная альтерация;
- системная воспалительная реакция;
- дистресс-реакция нейроэндокринной системы;
- органная дисфункция, включая признаки аутогенной интоксикации;
- состояние буферных систем антивоспалительной резистентности и функциональных резервов органных систем.

Реализация этих феноменов и их соотношение зависит от исходного состояния организма, сопутствующих средовых и генетических факторов риска развития системного воспаления, также как и от эффективности проводимой интенсивной терапии при его развитии [11, 13].

Механизм повреждения легких на фоне синдрома системной воспалительной реакции обусловлен гетерогенными нарушениями перфузии и альвеолярной вентиляции, которые обусловлены лейкосеквестрацией в малом круге кровообращения, облитерацией и вазоконстрикцией легочных сосудов, коллабированием альвеол, отеком и воспалением легочной ткани. Данные патологические изменения приводят к повышению объема внесосудистой воды легких, возникновению некардиогенного отека, легочной гипертензии, снижению податливости легочной ткани и прогрессирущей гипоксемии вследствие нарастающего внутрилегочного шунта. Легочная гипертензия, в свою очередь, еще более повышает фильтрационное давление, увеличивает нагрузку на правый желудочек и усиливает отек легких [5, 12, 24, 25]. В целом, данные изменения описываются как вирусная пневмония [37, 49, 132, 155]. Кажущееся утолщение межальвеолярных перегородок, нередко оцениваемое как «интерстициальная пневмония», оказывается лишь спадением отдельных альвеол [37, 49, 132, 155].

К повреждению нижних дыхательных путей при гриппе A(H1N1) pdm09 приводит то, что легкие содержат в себе наибольшее, по сравнению с другими органами, количество эндотелиальных клеток. Обладая высокой эпителио- и эндотелиотропностью, вирус гриппа поражает как эпителий дыхательных путей, так и эндотелий альвеолокапиллярной мембраны, приводя к повышению проницаемости легочных капилляров, что приводит к развитию отека легких [5, 6, 12].

Проведенные морфологические исследования подтверждают наличие большого количества слущенного эндотелия в просвете микрососудов у умерших больных с гриппом A(H1N1)pdm09, что приводит к стазу, сладж-феномену, способствует развитию ДВСК-синдрома, тромбозов [13]. На основании недавно опубликованных данных [13, 22, 49, 155], повреждение выстилки сосудов и эпителия дыхательных путей также происходит в результате вирус ассоциированного гемофагоцитарного синдрома, возникающего по причине септицемии вследствие присоединения вторичной бактериальной инфекции.

Регенерация и восстановление поврежденной паренхимы легких может занимать недели и иногда месяцы [13]. На поздних стадиях вирусной пневмонии наблюдается организация экссудата и реэпителизация альвеол с гиперплазией альвеолоцитов второго типа, а также интерстициальная инфильтрация мононуклеарными лейкоцитами [13]. В отдаленный период выявляется вариабельная по интенсивности интерстициальная мононуклеарная инфильтрация, фиброз альвеолярных перегородок, увеличенное количество альвеолярных макрофагов [37, 49, 132, 155].

В ряде случаев регенерация эпителия дыхательных путей происходит с его метаплазией в многослойный, что приводит к нарушению дренажной функции бронхов и способствует развитию пневмоний смешанной этиологии [37, 49, 132, 155].

Период пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 в 2009–2010 годах подтвердил, что высокий риск развития внебольничной пневмонии возникает у следующих групп пациентов [5, 12, 24, 25]:

1. Младенцы и дети младшего возраста, особенно дети, младше 2 лет.
2. Беременные женщины.
3. Пациенты любого возраста с хронической болезнью легких (бронхиальная астма, ХОБЛ).
4. Пациенты любого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
5. Пациенты с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет).
6. Пациенты с хроническими заболеваниями почек, хроническими заболеваниями печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодефицитами, либо по причине первичных иммунодефицитов, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными состояниями, такими как прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований.
7. Пациенты в возрасте 65 лет и старше.
8. Пациенты с морбидным ожирением.

По результатам опубликованных данных, сведения о половой принадлежности заболевших внебольничной пневмонией на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 отличаются, однако в большинстве изученных данных говорится о преобладании пациентов мужского пола [156, 180, 199, 271, 319].

Грипп A(H1N1)pdm09, кроме своей высокой контагиозности, отличается от сезонного гриппа повышенным развитием осложненных форм, среди которых преобладают внебольничная пневмония и острая дыхательная недостаточность [5, 6, 12, 24, 25]. Среди основных причин развития острой дыхательной недостаточности при внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 можно выделить обострение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, вирусный пневмонит, прогрессирование имеющейся ранее сердечной недостаточности [5, 12, 24, 25].

По данным А.Г. Чучалина, 2010, именно вирусные пневмониты приводят к быстро прогрессирующей гипоксемии [5, 12, 24, 25]. В отличие от пневмонии при пневмоните поражаются только стенки альвеол, и не возникает воспалительный экссудат в их просвете. Наиболее тяжелые пневмониты характеризуются прогрессирующей острой дыхательной недостаточностью с выраженной гипоксемией, что требует немедленного перевода больных (в течение 1–3 часов с момента их госпитализации) на ИВЛ [1, 2, 3, 18, 20]. Внебольничная пневмония при гриппе составляет до 65 % всех осложнений [21].

В зависимости от сроков развития выделяют три формы пневмонии, ассоциированной с гриппом [5, 12]:

1. Первичная (вирусная) пневмония – вызвана непосредственно вирусом гриппа. Внебольничная вирусная пневмония чаще всего характеризуется тяжелым течением с развитием сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. «Сигналами опасности» являются высокая температура тела продолжительностью более 3 суток, приступы непродуктивного кашля, чувство нехватки воздуха, появление и нарастание одышки, цианоз кожи и слизистых оболочек, появление прожилок крови в мокроте, боли в грудной клетке, снижение показателей АД, адинамия или возбуждение. В ряде случаев вирусная пневмония может осложняться полиорганной дисфункцией. До пандемии 2009–2010 года вирусная пневмония чаще всего отмечалась у пациентов, страдающих хроническими заболеваниями сердца и легких, сопровождающихся застойной сердечной недостаточностью и имела высокую летальность (80 %).

2. Вторичная (вирусно-бактериальная) пневмония – развивается через 5 дней от появления первых респираторных симптомов. В большинстве случаев у пациентов наблюдаются продуктивный кашель с гнойной или кровянистой мокротой, потрясающие ознобы и боли

в грудной клетке плеврального характера. У большинства больных имеются признаки массивного, часто мультилобарного поражения легочной паренхимы. Тяжелое течение характеризуется проявлениями коагулопатии, острой дыхательной недостаточностью, развитием ОРДС, требующего ИВЛ. Смертность при вирусно-бактериальной пневмонии составляет от 25 до 70 %.

3. Третичная (пневмония 14 дня болезни – бактериальная), этиологически связана со смешанной бактериальной (грамотрицательная и грамположительная) микрофлорой. Пациент переносит грипп, после которого наступает период клинического улучшения, вероятно на фоне симптоматической терапии, но через 10–14 дней после первых симптомов заболевания состояние больного ухудшается: отмечается вновь лихорадка с ознобом, боли в грудной клетке плеврального характера, кашель с гнойной мокротой, может быть кровохарканье. Особенностью этой пневмонии является склонность к деструкции легочной ткани.

При внебольничной пневмонии, вызванной гриппом A(H1N1) pdm09, быстрое развитие острой дыхательной недостаточности на фоне субтотального и тотального поражения легких, которая проявляется выраженной одышкой и тяжелой гипоксемией – является наиболее «грозным признаком прогрессирования пневмонии при гриппе» [5, 12].

Для определения тактики ведения, диагностики и лечения пациента с внебольничной пневмонией очень важна первичная оценка тяжести состояния. Существует целый ряд клинико-лабораторных шкал, которые позволяют оценить возможную степень тяжести пневмонии и дать определенный прогноз и рекомендации по выбору места лечения [20, 23].

На сегодняшний день, наиболее приемлемым с практической точки зрения, является определение степени тяжести внебольничной пневмонии по шкале CURB-65:

- confusion – нарушение сознания;
- urea – азот мочевины > 7 ммоль/л;
- respiratory rate – частота дыханий ≥ 30/мин;
- low blood pressure – низкое артериальное давление;
- age ≥ 65 – возраст ≥ 65 лет.

В результате расчета по этой шкале можно решить вопрос о месте лечения пациента – амбулаторно или, при наличии у пациента 2 баллов и более, в стационаре [20, 23].

Недостатком шкалы CURB-65 по мнению Чучалина А.Г., 2010, является необходимость определения мочевины крови, а это не всегда можно выполнить в амбулаторных условиях. В результате этого шкала была упрощена до CRB-65, которая не требует измерений уровня мочевины крови, но при этом позволяет прогнозировать летальность и определять показания к госпитализации в отделения терапевтического профиля либо в ОРиИТ [5].

Еще одной шкалой для определения необходимости оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки является шкала SMART-COP (Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Albumin, Respiration, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, pH), предложенная группой австралийских исследователей [20, 23]. По результатам этой шкалы необходимость оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки возникает при наличии 8 клинических признаков:

- систолическая гипотензия < 90 мм рт.ст.;
- многодолевая инфильтрация;
- снижение показателей альбумина < 3,5 г/дл;
- учащение ЧДД (≥ 25 для пациентов ≤ 50 лет и ≥ 30 для пациентов > 50 лет);
- тахикардия > 125 в минуту;
- нарушение сознания;
- гипоксемия (< 70 мм рт.ст. для пациентов ≤ 50 лет или < 60 мм рт.ст. для пациентов старше 50 лет);
- ацидоз артериальной крови pH < 7,35.

Каждый из этих признаков получает определенное количество баллов: артериальная гипотензия и показатели оксигенации – по 2 балла, остальные признаки – по 1 баллу.

Необходимость оказания интенсивной респираторной или вазопрессорной поддержки возникает при сумме баллов более трех [20, 23].

Шкала оценки тяжелой внебольничной пневмонии SCAP (severe community–acquired pneumonia score), опубликованная в 2009 году Американским торакальным обществом включает в себя «большие» и «малые» критерии.

«Большие» критерии:

- pH крови < 7,30;
- уровень систолического давления < 90 мм рт.ст.

«Малые критерии»:

- нарушение сознания;
- азот мочевины > 10,71 ммоль/л;
- ЧДД > 30 в минуту;
- мультилобарное двустороннее поражение легких на рентгенограмме;
- PaO_2 < 54 мм рт.ст., PaO_2/FiO_2 < 250 мм рт.ст.;
- возраст ≥ 80 лет.

При наличии одного из больших критериев и двух из малых критериев пневмония считается тяжелой и требует нахождения пациента в ОРиИТ [20, 23].

Следует отметить, что данные шкалы не могут и не должны заменять клиническую оценку состояния больного, их использование необходимо в качестве дополнительного метода, позволяющего объективно определить целесообразность наблюдения пациента в ОРиИТ [20, 23].

Вирусно-бактериальные пневмонии при гриппе характеризуются развитием тяжелых осложнений:

- деструкция легочной ткани;
- развитие плеврита;
- эмпиема плевры;
- развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [1, 23, 149].

Основным осложнением, которое обуславливает тяжелое течение гриппа A(H1N1)pdm09 и требует интенсивной терапии является ОРДС.

ОРДС характеризуется быстрым прогрессирующим течением и чаще всего возникает на 4–5 день от начала заболевания [1, 49].

Существует несколько гипотез, которые объясняют причину возникновения ОРДС при гриппе [1, 49]:

1. В результате «резкого» повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны при поражении ее вирусом гриппа, это подтверждается обнаружением вируса гриппа в пневмоцитах I и II типа.

2. В результате геморрагического отека легких, которое возникает вследствие системного эндотелиоза при гриппе. Пораженные вирусом гриппа клетки отторгаются, а продукты их распада вызывают повреждение тканей, в том числе и альвеоло-каппилярной мембраны.

3. В результате гиперпродукции провоспалительных факторов, что приводит к множественному поражению альвеол.

Таким образом, в основе патогенеза ОРДС лежит повреждение альвеоло-капиллярных мембран и увеличение проницаемости сосудов, накопление внесосудистой жидкости и экссудации белков с формированием отека легких. Важную роль в развитии ОРДС имеет вторичное повреждение сурфактанта и возникновение ателектазов легочной ткани [1, 49].

В клинической картине ОРДС выделяют 3 стадии (модифицировано из 4) [1, 49]:

I стадия (обратимая) – стадия острого повреждения легких.

II стадия – прогрессирующая дыхательная недостаточность.

III стадия – исходы ОРДС:

- выздоровление с восстановлением структуры и функции легких;
- выздоровление с фиброзом и нарушением функций легких;
- летальный исход.

Наиболее часто возникновение ОРДС происходит в первые 12–48 часов от начала развития основного заболевания, но возможно развитие ОРДС и через 5 дней [1].

Наиболее частыми жалобами при развитии ОРДС являются диспноэ, дискомфорт в грудной клетке, сухой кашель, которые на несколько часов опережают развитие диффузных инфильтратов в легких (по данным рентгенографии грудной клетки).

В ранние периоды развития ОРДС больной часто возбужден, при прогрессировании нарушений газообмена становится заторможенным, оглушенным, возможно развитие гипоксемической комы. При осмотре отмечаются цианоз, тахипноэ, тахикардия и признаки повышенной работы дыхания (участие в дыхании вспомогательных мышц). Частыми клиническими находками при ОРДС являются гипертермия и артериальная гипотензия [1, 49]. Аускультативная картина при ОРДС характеризуется диффузной крепитацией; жестким, а иногда и бронхиальным, амфорическим дыханием.

Обязательным признаком ОРДС является гипоксемия – $SpO_2 < 90\%$, (чаще $< 75\%$). Для ранних периодов ОРДС характерно наличие респираторного алкалоза, а вот по мере прогрессирования ОРДС происходит нарастание $PaCO_2$ и алкалоз сменяется ацидозом [1, 49].

Лабораторные признаки малоспецифичны для ОРДС, большинство из них связаны с основным заболеванием. Поскольку ОРДС часто сопутствует системной воспалительной реакции организма на инфекцию или другие факторы, лабораторные параметры демонстрируют

лейкоцитоз или лейкопению, анемию. Регистрируемая при ОРДС тромбоцитопения отражает либо системную воспалительную реакцию, либо повреждение эндотелия [1, 49]. Кроме этого, лабораторные показатели при ОРДС могут свидетельствовать о наличии недостаточности функции печени (цитолитический и холестатический синдромы), почек (повышение креатинина, мочевины) при развитии синдрома полиорганной недостаточности [1, 49].

Компьютерная томография легких при ОРДС позволяет не только диагностировать данное осложнение, но и определять его периоды [1, 49].

При тяжелой пневмонии к развитию ОРДС может привести как «прямое» повреждение легких в результате обширного воспалительного процесса, так и непрямое, в результате системной воспалительной реакции организма на инфекцию [1, 49]. Это объясняется структурными и функциональными особенностями легких, а именно:

- высокая степень васкуляризации;
- наличие обширных поверхностей, подвергающихся воздействию факторов внешней среды;
- структурные особенности альвеолярно-капиллярного барьера, которые обеспечивают контакт альвеол и кровеносного русла;
- наличие в просветах альвеол клеток воспаления, наличие оксигенированной крови в венулах и венах легких [1, 49].

По данным Романовой Е.Н., 2014, при вирусной пневмонии развивается респираторная дисфункция, и только после присоединения бактериальной инфекции возможно формирование пневмонического сепсиса с развитием септического шока и прогрессирующей полиорганной недостаточности [13].

Морфологическая картина ОРДС характеризуется следующими стадиями [1, 49]:

1. Ранняя экссудативная стадия (1–5 сутки). Эта стадия характеризуется повреждением альвелоцитов, нейтрофильной инфильтрацией, нарушением проницаемости альвеоло-каппилярной мембраны, интерстициальным и альвеолярным отеком легких, образованием гиалиновых мембран в результате инактивации сурфактанта, геморрагиями и образованием фибрина.

2. Фибро-пролиферативная стадия (6–10 сутки), характеризуется дифференцировкой альвеолоцитов II типа в альвеолоциты I типа, миграцией мононуклеарных клеток, пролиферацией фибробластов с отложением коллагена.

3. Фибротическая стадия – формируется после 10 суток развития ОРДС. Для этой стадии характерно: фиброзирование интерстициальной ткани легких, интраальвеолярный фиброз, фиброз интимы сосудов и развитие гипертрофии мышечного слоя легочных артериол с облитерацией участков сосудистого русла.

По данным Чучалина А.Г., 2010, ОРДС в своем развитии не обязательно должен пройти все стадии, летальный исход может наступить на любом этапе.

По данным Гладкова С.А., 2015, в период пандемии 2009–2010 гг. вирусная пневмония с выраженными чертами острой фазы диффузного альвеолярного повреждения выявлялась только в 18% случаев, в основном преобладали пациенты с регенераторными и гиперпластическими изменениями в легких (27%), болевшие до летального исхода в среднем 19,4 дня. Ни у кого из умерших с острой фазой альвеолярного повреждения не имелось значимой бактериальной ко-инфекции. Вирус-обусловленные изменения в легких прослеживались вплоть до 28 суток от начала заболевания.

По данным аутопсий легких при гриппе A(H1N1)pdm09, приведенных Чучалиным А.Г., следует, что для пневмонии, вызванной пандемическим штаммом гриппа, не свойственно присоединение значимой бактериальной флоры даже в поздние сроки развития заболевания. В 70% образцах секционного материала бактериальных возбудителей не было выявлено, в оставшихся случаях (27%) выявлен Streptococcus pneumonia [5].

2.2. *Лечение внебольничной пневмонии на фоне гриппа A (H1N1)pdm09*

Всем пациентам с тяжелой внебольничной пневмонией показано назначение системных АМП и адекватная инфузионная терапия, по показаниям используются другие фармакологические методы лечения – системные ГКС, иммуноглобулины, респираторная поддержка [3, 18, 19].

С целью профилактики системных тромбоэмболий при тяжелой внебольничной пневмонии показано назначение низкомолекулярных гепаринов или нефракционированного гепарина, для профилактика стрессовых язв используются антисекреторные препараты; рекомендуется ранний перевод пациентов на энтеральное питание [3, 18, 19, 21].

Антимикробная терапия

I. Антибактериальные препараты [30, 40, 43]

• β-лактамные антибиотики

β-лактамным антибиотикам принадлежит ведущая роль в лечении тяжелой внебольничной пневмонии, что обусловлено их мощным бактерицидным действием в отношении ряда ключевых возбудителей ВП, в первую очередь *S. pneumoniae*, низкой токсичностью, многолетним опытом эффективного и безопасного применения. Несмотря на рост МПК пенициллина для *S. pneumoniae*, при адекватном дозировании препарат сохраняет высокую эффективность в отношении подавляющего большинства клинических изолятов данного возбудителя.

Ампициллин, помимо высокой активности в отношении *S. pneumoniae*, действует на штаммы *H. influenzae*, не продуцирующие β-лактамазы. Преимуществом ингибиторо-защищенных аминопенициллинов является активность в отношении β-лактамазо-продуцирующих штаммов *H. influenzae*, метициллиночувствительных *S. aureus*, энтеро-бактерий и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы. Оксациллин может назначаться при ВП, вызванной метициллиночувствительным *S. aureus.*

Среди цефалоспоринов ключевыми препаратами для эмпирической терапии тяжелой внебольничной пневмонии являются цефотаксим и цефтриаксон, которые сохраняют активность в отношении большинства штаммов *S. pneumoniae*, характеризуются высокой активностью против *H. influenzae* и ряда энтеробактерий. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Одним из недостатков цефалоспоринов III поколения является низкая природная активность в отношении *S. aureus.*

Цефалоспорины III поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефоперазон/сульбактам), а также цефепим используются при инфицировании *P. aeruginosa*; цефазолин может назначаться при внебольничной пнемонии, вызванной метициллино-чувствительным *S. aureus.*

В 2012 г. в РФ для лечения внебольничной пневмонии у взрослых зарегистрирован новый цефалоспорин из группы антиMRSA цефемов – цефтаролин. Ключевыми преимуществами препарата

является высокая активность в отношении *S. pneumoniae,* изолятов, резистентных к аминопенициллинам, цефтриаксону, макролидам и фторхинолонам, а также действие на MRSA.

Среди карбапенемов ключевое место в режимах эмпирической АБТ внебольничной пневмонии принадлежит эртапенему, обладающему высокой активностью в отношении большинства «типичных» бактериальных возбудителей, за исключением MRSA и *P. aeruginosa*. Имипенем и меропенем являются препаратами выбора при подозрении на инфицирование *P. aeruginosa*. Все карбапенемы могут использоваться у пациентов с факторами риска аспирации, данная группа АМП сохраняет активность против БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

Для всех β-лактамных антибиотиков характерно отсутствие клинически значимой активности в отношении «атипичных» бактериальных возбудителей (*L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*).

- ***Макролиды***

Основным преимуществом макролидов при лечении пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией является высокая активность в отношении «атипичных» микроорганизмов, в первую очередь *L. pneumophila*. Макролиды используются при лечении легионеллезной пневмонии, являются препаратами выбора при ВП, вызванной *M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. psittaci.*

Применение макролидов в комбинации с β-лактамами улучшает прогноз при тяжелой внебольничной пневмонии, включая пациентов с пневмококковой бактериемией, что может быть связано с наличием у макролидов дополнительных неантимикробных эффектов (противовоспалительная, иммуномодулирующая активность). В нескольких наблюдательных исследованиях и основанном на их результатах метаанализе у пациентов с внебольничной пневмонией, находящихся в критическом состоянии комбинация β-лактамного АМП с макролидом обеспечивала лучший прогноз в сравнении с комбинацией β-лактам + фторхинолон.

Современные макролиды (азитромицин, кларитромицин) хорошо проникают в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них концентрации, превышающие таковые в сыворотке крови, характеризуются благоприятным профилем безопасности и отсутствием перекрестной аллергии с β-лактамными антибиотиками.

- ***Фторхинолоны***

Среди препаратов данной группы наибольшее значение при тяжелой внебольничной пневмонии имеют респираторные фторхинолоны – моксифлоксацин и левофлоксацин, которые активны в отношении большинства ключевых возбудителей, включая *S. pneumoniae, H. influenzae*, энтеробактерии, метициллиночувствительные *S. aureus* (MSSA), «атипичные» бактериальные патогены. Необходимо отметить, что у препаратов есть ряд особенностей – в частности, моксифлоксацин обладает более высокой активностью в отношении *S. pneumoniae,* неспорообразующих анаэробов, левофлоксацин активнее против *P. aeruginosa*.

Хорошие микробиологические характеристики препаратов сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани).

Левофлоксацин и моксифлоксацин в комбинации с цефалоспоринами III поколения являются альтернативным режимом эмпирической терапии тяжелой внебольничной пневмонии.

Фторхинолоны являются препаратами выбора при болезни Легионеров, наряду с макролидами могут использоваться при лечении внебольничной пневмонии, вызванной *M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. psittaci*. Ципрофлоксацин применяется у пациентов с факторами риска/подтвержденным инфицированием *P. aeruginosa*.

- ***Препараты других групп***

Среди аминогликозидов у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией определенное значение имеют препараты II–III поколения (амикацин, гентамицин и др.), обладающие значимой активностью против неферментирующих микроорганизмов (*P. aeruginosa, Acinetobacter* spp.*)*. Следует отметить, что аминогликозиды не активны в отношении *S. pneumoniae*, создают низкие концентрации в бронхиальном секрете и мокроте, для них характерно развитие ряда серьезных нежелательных лекарственных реакций (нефро- и ототоксическое действие, нервно-мышечная блокада). В связи с этим показания к применению данной группы лекарственных средств у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией должны быть строго ограничены – они могут назначаться как компонент эмпирической терапии у пациентов с факторами риска инфицирования

P. aeruginosa, либо использоваться для этиотропной терапии инфекций, вызванных *P. aeruginosa, Acinetobacter* spp. (также в комбинации с β-лактамами или фторхинолонами).

Ванкомицин характеризуется высокой активностью в отношении полирезистентных грамположительных микроорганизмов, в первую очередь MRSA и *S. pneumoniae*, с чем связаны основные возможности применения препарата у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией. Препарат может назначаться пациентам с предполагаемым или подтвержденным инфицированием MRSA, а также использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, вызванной полирезистентными *S. pneumoniae*. Следует отметить, что ванкомицин отличает вариабельная фармакокинетика, его применение должно сопровождаться проведением терапевтического лекарственного мониторинга; в случае инфицирования изолятами *S. aureus с* МПК $\geq$ 1,5 мкг/мл возрастает риск клинической неудачи при стандартном режиме дозирования.

Линезолид – антибактериальный препарат, относится к классу оксазолидинов. Основное клиническое значение препарата при тяжелой внебольничной пневмонией, как и ванкомицина, связано с высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и MRSA. Наряду с ванкомицином линезолид может использоваться у пациентов с пневмококковой пневмонией, а также назначаться пациентам с MRSA-инфекцией. Преимуществами линезолида в случае инфицирования MRSA по сравнению с ванкомицином является меньший риск нефротоксического эффекта.

Линкозамиды (в первую очередь клиндамицин) могут использоваться при подтвержденном инфицировании MSSA, а также предполагаемой аспирации (в составе комбинированной терапии); альтернативой клиндамицину при аспирационной внебольничной пневмонии может быть метронидазол .

Сравнительная активность антибактериальных препаратов в отношении ключевых бактериальных возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии представлена в табл. 10 [5, 12, 23].

Выбор режимов эмпирической АМТ тяжелой внебольничной пневмонии

При тяжелой внебольничной пневмонии назначение антибактериальных препаратов должно быть неотложным; отсрочка с началом АБТ на 4 часа и более существенно ухудшает прогноз. В случае развития септического шока это время целесообразно сократить до 1 часа.

Таблица 10

Активность различных антибиотиков в отношении ключевых возбудителей тяжелой внебольничной пневмонии

Название АМП	*S. pneumoniae* (ПЧП)	*S. pneumoniae* (ПРП)	*H. influenzae*	*Legionella spp.*	*S. aureus* (MSSA)	*S. aureus* (MRSA)	*Enterobacteriaceae*	*P. aeruginosa*	*Анаэробы*[1]
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Бензилпенициллин	+++	0	+	0	0	0	0	0	+
Аминопенициллины	+++	++	++	0	0	0	0	0	+
Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам	+++	++	+++	0	+++	0	+	0	+++
Пиперациллин/тазобактам	+++	0	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Оксациллин	+	0	0	0	+++	0	0	0	0
Цефотаксим, цефтриаксон	+++	++	+++	0	+	0	++	0	+
Цефтазидим	+	0	+++	0	0	0	++	+++	+
Цефоперазон/сульбактам	+	0	+++	0	0	0	+++	++	++
Цефепим	+++	++	+++	0	+++	0	++	+++	+

Окончание табл. 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Цефтаролин	+++	+++	+++	0	+++	++	++	0	0
Эртапенем	+++	++	+++	0	++	0	+++	0	+++
Имипенем, меропенем	+++	++	+++	0	+++	0	+++	+++	+++
Макролиды	++	+	+	+++	++	0	0	0	0
Мокси-флоксацин	+++	+++	+++	+++	+++	+	++	+	++
Левофлоксацин	++	++	+++	+++	++	+	++	++	0
Ципро-флоксацин	+	+	+++	+++	+	0	+++	+++	0
Ванкомицин	++	++	0	0	++	+++	0	0	0
Линезолид	+++	+++	+	0	+++	+++	0	0	0
Аминоглико-зиды II–III	0	0	+	0	+	0	+++	++	0
Клиндамицин	++	+	+	0	+++	+	0	0	+++

Примечание: **+++** – высокая активность, подтверждённая клиническими данными, может быть препаратом выбора; **++** – активность, подтверждённая клиническими данными, может быть препаратом альтернативы; **+** – низкая активность АМП; 0 – отсутствие клинически значимой активности (в некоторых случаях активность только *in vitro*); 1 – при отсутствии активности против грам(–) анаэробов препарат расценивается как неактивный.

Стартовая АБТ тяжелой внебольничной пневмонии предполагает внутривенное введение АМП, т.к. данный путь доставки обеспечивает наиболее высокую и предсказуемую биодоступность, не зависящую от полноты и скорости всасывания препаратов в ЖКТ. В дальнейшем по мере клинической стабилизации возможет перевод пациента на пероральный прием АМП в рамках концепции ступенчатой терапии [5, 12, 23].

Выбор режима эмпирической АМТ тяжелой внебольничной пневмонии зависит от наличия факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*, предполагаемой/документированной аспирации, клинических и/или эпидемиологических данных, свидетельствующих об инфицировании вирусами гриппа (табл. 11) [5, 12, 23].

Таблица 11

Рекомендации по эмпирической антимикробной терапии тяжелой внебольничной пневмонии

Тяжелая внебольничная пневмония	**Эмпирической антимикробная терапия**
1	2
Пациенты без факторов риска инфицирования *P. aeruginosa*[1] и аспирации	Цефтриаксон, цефотаксим, амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, цефепим, цефтаролин, эртапенем в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Моксифлоксацин, левофлоксацин в/в + цефтриаксон, цефотаксим в/в
Пациенты с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*[1]	Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + ципрофлоксацин или левофлоксацин в/в[2]
Пациенты с факторами риска инфицирования *P. aeruginosa*[1]	Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения[3] в/в + азитромицин или кларитромицин в/в или Пиперациллин/тазобактам, цефепим, меропенем, имипенем/циластатин в/в + аминогликозид II–III поколения[3] в/в + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в

Окончание табл. 11

1	2
Пациенты с подтвержденной/предполагаемой аспирацией	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, эртапенем, меропенем, имипенем/циластатин в/в или Цефтриаксон, цефотаксим в/в + клиндамицин или метронидазол в/в
	При наличии показаний всем пациентам дополнительно к антибактериальной терапии могут назначаться оселтамивир[4] внутрь или занамивир ингаляционно

Примечание: 1 – длительная терапия системными ГКС в фармакодинамических дозах, муковисцидоз, вторичные бронхоэктазы, недавний прием системных АМП; 2 – левофлоксацин назначается в дозе 500 мг/2 раза в сутки; 3 – могут использоваться гентамицин, амикацин, тобрамицин; выбор препарата зависит от региональных/локальных данных чувствительности *P. aeruginosa;* 4 – у пациентов, нуждающихся в ИВЛ, при наличии бронхообструктивных заболеваний предпочтение следует отдавать оселтамивиру.

Таблица 12

Рекомендации по этиотропной АБТ ТВП при инфицировании наиболее частыми возбудителями [5, 12, 23]

Возбудитель	**Препараты выбора[1]**	**Альтернативные препараты[1]**
1	2	3
S. pneumoniae пенициллин-чувствительные штаммы	Ампициллин	Цефалоспорины: – Цефотаксим – Цефтаролин – Цефтриаксон Фторхинолоны: – Левофлоксацин – Моксифлоксацин
S. pneumoniae пенициллиноустойчивые штаммы	Цефалоспорины: – Цефотаксим – Цефтаролин – Цефтриаксон Фторхинолоны: – Моксифлоксацин – Левофлоксацин	Ванкомицин Линезолид

Продолжение табл. 12

1	2	3
S. aureus метициллин-чувствительные штаммы	Оксациллин Ингибиторзащищенные пенициллины: – Амоксициллин/клавуланат – Ампициллин/сульбактам	Фторхинолоны: – Левофлоксацин – Моксифлоксацин Линезолид
H. influenzae	Ингибиторзащищенные пенициллины: – Амоксициллин/клавуланат – Ампициллин/сульбактам Цефалоспорины: – Цефепим – Цефотаксим – Цефтаролин – Цефтриаксон Фторхинолоны: – Левофлоксацин – Моксифлоксацин	Карбапенемы: – Имипенем – Меропенем – Эртапенем
Legionella spp.	Левофлоксацин ± Рифампицин Азитромицин ± Рифампицин	Доксициклин ± Рифампицин
Enterobacteriaceae (БЛРС–)	Цефалоспорины: – Цефепим – Цефотаксим – Цефтаролин – Цефтриаксон	Карбапенемы: – Имипенем – Меропенем – Эртапенем Фторхинолоны: – Левофлоксацин – Моксифлоксацин – Офлоксацин – Ципрофлоксацин Ингибитор-защищенные пенициллины: – Амоксициллин/клавуланат – Ампициллин/сульбактам

Окончание табл. 12

1	2	3
Enterobacteriaceae (БЛРС +)	Карбапенемы: – Имипенем – Меропенем – Эртапенем	Пиперациллин/тазобактам Цефоперазон/сульбактам
C. burnetii	Доксициклин	Моксифлоксацин Левофлоксацин
P. aeruginosa	Карбапенемы: – Имипенем – Меропенем Цефалоспорины: – Цефепим – Цефтазидим Пиперациллин/тазобактам Ципрофлоксацин ± Аминогликозиды: – Амикацин – Гентамицин – Тобрамицин	

Примечание. 1 – для всех препаратов путь введения только внутривенный; 2 – только при подтвержденной чувствительности возбудителя.

Первоначальная оценка эффективности стартового режима АБТ должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Основными критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры тела, выраженности интоксикации, ДН и ПОН (полиорганной недостаточности). Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация, прогрессируют симптомы заболевания или развиваются осложнения, АБТ расценивается как неэффективная. В этом случае необходимо пересмотреть выбранный режим АБТ [5, 12, 23].

При неэффективности АБТ на втором этапе необходимо провести обследование пациента для уточнения диагноза, выявления возможных осложнений внебольничной пневмонии и проанализировать результаты доступных к этому моменту микробиологических исследований.

При положительной динамике следует рассмотреть возможность перевода пациента на пероральные АБП в рамках ступенчатой

терапии. Ступенчатая АБТ предполагает двухэтапное применение АБП, при котором терапия начинается с внутривенного введения антибиотика с последующим переходом на пероральный прием того же препарата, либо АБП с сходным спектром активности и механизмом действия. Переход осуществляется сразу после стабилизации клинического состояния пациента.

Цель ступенчатой терапии заключается в уменьшении длительности парентеральной АБТ, что обеспечивает сокращение сроков пребывания пациента в стационаре и риска осложнений, уменьшение стоимости лечения при сохранении высокой клинической эффективности. Оптимальным вариантом ступенчатой АБТ является последовательное использование двух лекарственных форм (для парентерального введения и приема внутрь) одного и того же АБП. Возможно последовательное применение препаратов, близких по своим антимикробным свойствам. Важнейшим критерием выбора АМП для второго этапа ступенчатой терапии является высокая и предсказуемая биодоступность при приеме внутрь [5, 12, 23].

Для ступенчатой терапии можно использовать следующие АБП: амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, левофлоксацин, моксифлоксацин, кларитромицин, азитромицин, линезолид, клиндамицин. Для некоторых АБП, не имеющих лекарственных форм для перорального применения, возможна замена на близкие по антимикробному спектру препараты (например, цефотаксим, цефтриаксон амоксициллин/клавуланат).

Переход с парентерального на пероральный режим АБТ должен осуществляться при стабилизации гемодинамических показателей пациента, нормализации температуры тела и улучшении клинических симптомов и признаков тяжелой внебольничной пневмонии.

При принятии решения о переводе на пероральный прием АБП целесообразно использовать следующие критерии [5, 12, 23]:

- снижение температуры тела до субфебрильных цифр (< 37,5°С) при двух измерениях с интервалом 8 часов;
- уменьшение выраженности одышки;
- отсутствие нарушения сознания;
- положительная динамика со стороны других симптомов и признаков заболевания;
- отсутствие нарушений всасывания в ЖКТ;
- согласие (настроенность) пациента на пероральное лечение.

На практике возможность перехода на пероральный способ введения АБП появляется в среднем через 2–4 дня с момента начала лечения [5, 12, 23].

Оптимальная продолжительность применения АБП при тяжелой внебольничной пневмонии до настоящего времени не определена

Выбор оптимальной продолжительности АБТ у пациентов с ВП зависит от различных факторов – возраста, сопутствующих заболеваний, состояния иммунной системы, наличия осложнений, скорости «ответа» на стартовую АБТ, характеристик назначенного АБП, выявляемых возбудителей.

По мнению экспертов, при тяжелой внебольничной пневмонии неуточненной этиологии продолжительность АБТ должна составлять 10 дней. Более длительные курсы АБТ (14–21 день) рекомендуются при развитии осложнений заболевания (эмпиема, абсцесс), наличии внелегочных очагов инфекции, инфицировании такими возбудителями, как *S. aureus*, *Legionella* spp., неферментирующие микроорганизмы (*P. aeruginosa* и др.). **Длительность применения противовирусных препаратов (оселтамивир, занамивир) обычно составляет 5–10 дней.** При решении вопроса об отмене АМП рекомендуется руководствоваться следующими критериями:

- температура тела ≤ 37,2 °С;
- отсутствие интоксикации;
- отсутствие дыхательной недостаточности (ЧДД < 20 в мин);
- отсутствие гнойной мокроты;
- количество лейкоцитов < 10×109/л, нейтрофилов < 80 %, «юных» форм < 6 %;
- отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме органов грудной клетки (при ее выполнении в указанные сроки) [5, 12, 23].

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков внебольничной пневмонии не является абсолютным показанием к продолжению АБТ или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно. Рентгенологические признаки пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография органов грудной полости не является критерием для отмены АБП, а сохраняющаяся инфильтрация – показанием

к продолжению АБТ у пациентов с положительной клинической динамикой [5, 12, 23].

II. Противовирусные препараты

Среди противовирусных препаратов наибольшее клиническое значение при тяжелой внебольничной пневмонии принадлежит ингибиторам нейраминидазы – оселтамивиру и занамивиру, обладающих высокой активностью в отношении вирусов гриппа А и В.

Использование ингибиторов нейраминидазы критически больным пациентам, инфицированным вирусами гриппа улучшает прогноз, а также сокращает продолжительность выделения вируса, причем эффективность препаратов выше при их раннем назначении (≤ 48 ч с момента появления симптомов). Среди циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа А (H3N2, H1N1pdm09) устойчивые к оселтамивиру штаммы встречаются редко, все они сохраняют чувствительность к занамивиру.

Оселтамивир и занамивир обладают сопоставимой эффективностью при гриппе, однако у критически больных пациентов, нуждающихся в ИВЛ препаратом выбора является выпускающийся в пероральной лекарственной форме оселтамивир. Занамивир также должен с осторожностью применяться у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой ввиду потенциального риска усиления бронхообструкции [5, 12, 23].

Завершая изложение материала по рассматриваемой проблеме, следует отметить, что, несмотря на то, что за период пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 был накоплен достаточно большой опыт по диагностике и лечению таких больных, все же остаются не до конца решенными вопросы, касающиеся клинического и патогенетического течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа.

Глава 3. СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КЛЕТОК И ИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Регуляция жизнедеятельности любой клетки осуществляется в основном за счет состояния структурных субъединиц мембраны, их взаимодействия и взаимного расположения [14, 15, 16, 17]. В результате структурных перестроек могут изменяться практически все функции биомембран, органелл и клетки в целом: активность мембраносвязанных ферментов, проницаемость и транспорт ионов и субстратов, активность генома, размножение.

Наибольшее количество исследований, посвященных изучению зависимости функциональных возможностей клеток от их метаболических характеристик, проведено на лимфоцитах. Это можно объяснить тем, что лимфоцит имеет сложный внутриклеточный обмен, отражающий практически все метаболические процессы, свойственные организму, в связи с чем Р.П. Нарциссов назвал лимфоцит – «ферментативным зеркалом организма» [16].

Лимфоциты, являясь основным морфологическим субстратом иммунной системы, определяют важнейшие параметры иммунореактивности организма. Реализация его защиты в виде образования антител и осуществления реакций клеточного иммунитета, а также выработка гуморальных факторов регуляции иммунного ответа определяются функциональными возможностями этих клеток, в основе которых лежат внутриклеточные метаболические реакции, что на сегодняшний день не вызывает сомнений и подтверждено многочисленными исследованиями [4, 14, 15, 16, 17].

Например, в лимфоцитах происходит конвейерное производство иммуноглобулинов, поэтому одной из особенностей их внутриклеточного обмена является наличие мощного аппарата синтеза белков, который по своим возможностям превосходит не только все другие клетки крови, но многие клетки других органов и тканей [4, 14, 15, 16, 17].

Внутриклеточный метаболизм лимфоцитов регулируется широким набором ферментов и это обеспечивает возможность выполнения клетками многообразных специфических функций [4, 14, 15, 16, 17].

Проявление ими функциональных возможностей в полном объеме лимфоцитов возможно лишь при соответствующем состоянии внутриклеточного обмена [4, 16]. Р.П. Нарциссов разработал спектр методов, позволяющих по активности ферментов в лимфоцитах осуществлять не только оценку их функциональной возможностей, диагностику различных патологических процессов, но и прогноз тяжести и длительности заболевания[16].

Ферментативная активность является чувствительным показателем функционального состояния лимфоцитов и эти показатели используются не только в диагностических, но и в прогностических целях. Ферментный состав лимфоцитов периферической крови позволяет наиболее полно оценить картину изменений в лимфоидной системе в процессе формирования иммунного ответа в норме или при развитии иммунопатологического процесса [7, 287, 301]. Установление закономерностей в направленности реакций гликолиза, пентозофосфатного пути, цикла Кребса, переаминирования и окислительного дезаминирования в лимфоцитах на отдельных этапах формирования иммунного ответа позволило рекомендовать ряд ферментативных показателей для оценки и прогнозирования иммунобиологической перестройки организма [4, 14, 15, 16, 17]. В настоящее время не вызывает сомнения, что проявление функциональных возможностей лимфоцитов происходит только при соответствующем состоянии внутриклеточных метаболических реакций.

При формировании иммунного ответа изменяется активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов. Результаты изучения этих изменений позволяют использовать указанные показатели для оценки течения иммунопатологического процесса и в целом состояния иммунной системы человека [4, 14, 15, 16, 17]. На сегодняшний день изучена активность различных ферментов не только суммарной популяции лимфоцитов периферической крови [16], но и отдельно в Т- и В-лимфоцитах. Установлено, что эти клеточные популяции различаются по ряду ферментных параметров [16].

Метаболические изменения в лимфоцитах начинаются уже через несколько секунд после антигенной стимуляции рецепторов, находящихся на их клеточной мембране: активируется Na- и K-зависимые АТФазы, усиливается поступление ионов K^+ в клетку, а из нее выходят ионы Na^+, повышается активность мембранных метилтрансфераз, возрастает поток Ca^{2+} внутрь клетки, участвующего в активации

гуанилатциклазы и ингибированию аденилатциклазы; перечисленные изменения запускают каскад внутриклеточных реакций с участием метаболических ферментов [4, 14, 15, 16, 17].

Перестройки внутриклеточного обмена, происходящие при стимуляции рецепторного аппарата лимфоцитов, приводят к очень существенным его изменениям. Например, стимуляция Т-лимфоцитов такими веществами, как форболовый эфир, 12-0-тетрадеканоил или форбол-13-ацетат, способна увеличивать концентрацию основных кофакторов ферментов НАД$^+$ и НАДФ$^+$ соответственно в 6–11 и 10–21 раз. В результате этого ферменты, катализирующие процессы внутриклеточного обмена, резко увеличивают свою активность, что и определяет повышение способности лимфоцитов участвовать в иммунном ответе [16].

Наиболее информативными для получения характеристики процессов внутриклеточного метаболизма считаются окислительно-восстановительные ферменты (оксидоредуктазы или дегидрогеназы)). Это связано с тем, что, являясь основными переносчиками электронов в клетке, они осуществляют ключевые реакции клеточного метаболизма и координируют сопряженные метаболические пути, участвуя как в энергетических, так и синтетических процессах [4, 14, 15, 16, 17].

Более широкие возможности для изучения особенностей внутриклеточных процессов появились с разработкой определения активности внутриклеточных ферментов методом биолюминесценции с бактериальной люциферазой.

К числу наиболее информативно отражающих основные параметры внутриклеточного метаболизма лимфоцитов можно отнести несколько дегидрогеназ (рис. 3).

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФДГ) – ключевой фермент пентозофосфатного пути (ПФП) и играет важную роль в метаболизме сахаров – от этого фермента зависит, подвергнется ли глюкоза гликолизу или будет утилизироваться в ПФП. Физиологическое значение последнего состоит в том, что в этом цикле, являющемся основным конкурентом гликолиза за глюкозо-6-фосфат образуются рибозо-5-фосфат и НАДФН, используемые в реакциях макромолекулярного синтеза: нуклеотидных коферментов, нуклеиновых кислот, жирных кислот, стероидов; кроме того НАДФН является кофактором для НАДФ-зависимых ферментов. Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа достаточно тесно взаимосвязана с ферментами

антиоксидантной защиты и катаболизма ксенобиотиков (известно о кофакторной взаимосвязи между Г6ФДГ и глютатионредуктазой). Активность Г6ФДГ повышается в растущих и пролиферирующих клетках, как, например, в лимфоцитах при состоянии активации иммунной системы [55, 91, 101, 107, 172].

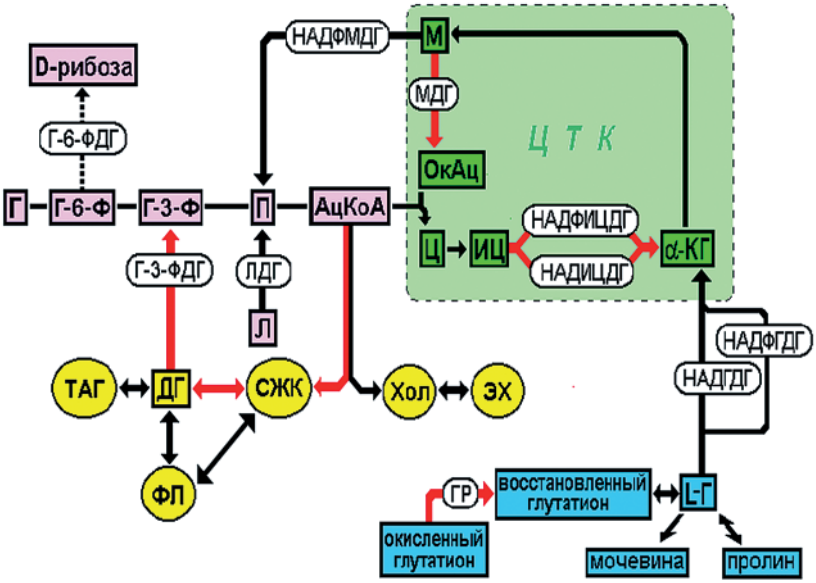


Рис. 3. Схема основных метаболических путей лимфоцитов

Глицерол-3-фосфатдегидрогеназа (ГЗФДГ), существует в двух формах – цитоплазматической и внутримитохондриальной. В цитоплазме НАД-зависимый фермент осуществляет взаимосвязь между системой липидного обмена и гликолизом через реакцию взаимообращения глицерол-3-фосфата и диоксиацетонфосфата. При взаимодействии НАД-зависимой ГЗФДГ и его внутримитохондриальной ФАД-зависимой формы осуществляется работа альфа-глицерофосфатного челночного механизма, обеспечивающего перенос водорода внутрь митохондрий; активность последнего зависит от наработки НАДФН в цитоплазме клеток и от окисления субстратов в митохондриях. Отмечена активация ФАД-зависимой формы фермента

под влиянием гормонов щитовидной железы и зависимость активности ГЗФДГ от уровня концентрации кортизола и инсулина в сыворотке крови [4, 16].

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ) катализирует метаболизм лактата, регулируя тем самым внутриклеточное соотношение НАД/НАДФ. ЛДГ катализирует реакцию, находящуюся на разветвлении анаэробного и аэробного превращения пирувата. Большая часть этого НАД-зависимого фермента, существующего в пяти изоферментных формах, локализована в цитоплазматическом матриксе, меньшая – на мембранах митохондрий. В результате аэробной реакции ЛДГ (лактат-пируват), которая является одним из важных показателей обеспечиваемой гликолизом доли энергетического потенциала метаболизма в цитоплазме, нарабатывается основное количество НАДН. Важная роль гликолиза при состояниях функционального напряжения лимфоцитов (он выступает как «аварийный» механизм выработки АТФ в клетках), что подтверждается рядом авторов, установивших, например, его активацию при реакциях бласттрансформации лимфоцитов [4, 16].

Более продуктивным, чем гликолиз, с точки зрения выработки в клетках АТФ, является цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса). Характеристика реакций этого цикла может быть получена при исследовании показателей активности ферментов, катализирующих начальные (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и конечные (НАДМДГ и НАДФМДГ) его этапы. НАД- и НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназы контролируют метаболизм изоцитрата в ЦТК, превращая его в α-кетоглутарат. Активность НАДИЦДГ отражает объем субстратного потока по циклу, который обеспечивает поддержание необходимой концентрации НАДН и энергетического потенциала митохондрий. При снижении интенсивности субстратного потока и недостатке водорода в митохондриях может включаться одна из дополнительных реакций цикла, регулируемая НАДФИЦДГ, которая катализирует приток в цикл субстрата из цитозоля клетки [4, 16, 58].

Два фермента функционируют на заключительном этапе ЦТК, они участвуют в реакциях метаболизма, образующегося в нем малата; это НАДМДГ и НАДФМДГ. Фермент НАДМДГ регулирует в цикле субстратный поток и влияет совместно с глутаматдегидрогеназами на окислительное фосфорилирование. Второй (НАДФМДГ или малик-фермент) контролирует одну из так называемых шунтирующих

реакций, активизирующихся при необходимости ускорения прохождения субстратов по метаболическим путям. В ходе этой реакции происходит превращение яблочной кислоты в пируват с восстановлением НАДФ+ до НАДФН, который затем используется в процессах синтеза. Как и другой уже упоминавшийся фермент – Г6ФДГ, участвующий в наработке НАДФН в клетке, НАДФМДГ имеет функциональные связи с внутриклеточными системами антиоксидантной защиты [4, 15, 16, 58].

Система глутаматдегидрогеназ осуществляет связь ЦТК с аминокислотным обменом, отражает перераспределение потоков субстратов между энергетическими и синтетическими реакциями внутриклеточного метаболизма. Процессы, контролируемые ферментами НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназами (НАДГДГ и НАДФГДГ) относят к вспомогательным реакциям ЦТК, им принадлежит важная роль в регуляции его активности через изменения объемов субстратного потока. Определение активности этих ферментов в реакциях с использованием в качестве субстрата глутамата, позволяет оценить интенсивность поступления на ЦТК субстратов с аминокислотного обмена [4, 16].

Фермент глютатионредуктаза (ГР), который находится в прямой кофакторной связи с Г6ФДГ, участвует в двух важнейших внутриклеточных процессах: во-первых, обеспечивает превращение глутатиондисульфида в восстановленный глутатион, поддерживая тем самым функционирование глутатионовой системы антиоксидантной защиты клеток; во-вторых, участвует в активном транспорте в них аминокислот [16, 92, 93].

Таким образом, внутриклеточный метаболизм лимфоцитов регулируется широким набором ферментов и это обеспечивает возможность выполнения клетками многообразных специфических функций. Проявление ими функциональных возможностей в полном объеме лимфоцитов возможно лишь при соответствующем состоянии внутриклеточного обмена. Активность ферментов в лимфоцитах являются весьма чувствительными показателями их состояния, они используются для дифференциальной диагностики и разработки прогноза течения заболеваний.

На сегодняшний день изучена активность различных ферментов не только для суммарной популяции лимфоцитов периферической крови, но и отдельно для Т- и В-лимфоцитов. Две основные популяции

иммунной системы отличаются не только своими функциями, от полноценности которых зависит реализация иммунного ответа организма, но и метаболическими параметрами (Савченко А.А., 1989), что еще раз подтверждает зависимость функции от структуры [14].

Установлено, что при развитии реакции бласттрансформации лимфоцитов крови человека после их инкубации в течение 48–72 часов с фитогемагглютинином отмечается увеличение активности всех ферментов гликолиза и цикла Кребса, доказано влияние внутриклеточной концентрации аденозина и аденозиндифосфорной кислоты на экспрессию CD-антигенов на лимфоцитах крови [14].

При экспериментальной тимэктомии у крыс, сопровождающейся развитием иммунологической недостаточности, отмечено снижение активности митохондриальных форм липидзависимых шунтов – маликфермента, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, сопровождающееся увеличением содержания фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина и снижением уровня кардиолипина в митохондриях печени [4, 16]

Петровым Р.В., Хаитовым Р.М. и Пинегиным Б.В., 1987, доказано, что причиной некоторых врожденных иммунодефицитных состояний являются генетически детерминированные дефекты ряда внутриклеточных ферментов. Известен иммунодефицит, развивающийся в результате недостаточной активности ферментов пуринового обмена, что приводит к избыточному накоплению АТФ в клетке, а это препятствует созреванию Т-лимфоцитов.

Доказано, что увеличение содержания АТФ в «метаболически здоровых» Т-лимфоцитах при инкубации с аденозином приводит к подавлению их Е-розеткообразующей функции [16].

Как известно, для развития вирусных инфекций характерно не только наличие выраженной реакции со стороны показателей иммунитета, но и изменения внутриклеточного метаболизма лимфоцитов. Так, например, при аденовирусной инфекции зарегистрировано повышение активности ЛДГ, в сочетании с повышением у больных числа Т-супрессоров. При обследовании лиц, часто и длительно болеющих вирусными респираторными заболеваниями, установлено повышение активности ферментов Г6ФДГ, ГЗФДГ, ЛДГ, НАДФГДГ, НАДФИЦДГ, НАДФМДГ в Т- и В-лимфоцитах. По мнению авторов, эти метаболические перестройки отражают уровень реагирования иммунной системы на развитие инфекции [16].

Исследования, проведенные у лиц с хронической герпесвирусной инфекцией, показали наличие снижения активности внутриклеточных ферментов Г3ФДГ, НАДГДГ, ЛДГ, МДГ и повышение активности НАДФМДГ и Г6ФДГ, что расценено как свидетельство угнетения функциональной активности иммунокомпетентных клеток [4, 16]. Предполагается, что активация последней происходит для обеспечения синтетических процессов при репликации вируса в клетке. Подобное повышение показателя ЛДГ установлено у больных с цитомегаловирусной инфекцией [16]. Повышенный уровень Г6ФДГ определяется функциональным напряжением адаптивных и защитных систем лимфоцитов, которое связано с переключением окислительных процессов на пентозофосфатный путь. Установлено, что у людей с врожденной ферментопатией по Г6ФДГ скорость реакции бласттрансформации лимфоцитов значительно замедлена, хотя розеткообразующая способность Т- и В-лимфоцитов повышена, у таких людей выявлена предрасположенность к инфекционным заболеваниям [4, 16].

Исследовались показатели внутриклеточного метаболизма нейтрофилов, лимфоцитов, эритроцитов и при вирусных гепатитах [16]. Эти показатели оказались наиболее информативными для характеристики тяжести и особенностей течения заболеваний. Например, А.В. Бахуташвили с соавторами в 1991 году отметили у больных острым вирусным гепатитом В нарушение метаболизма ц-АМФ в мононуклеарах периферической крови. При изучении внутриклеточного метаболизма лимфоцитов у больных острыми вирусными гепатитами А и В установлено, что наиболее значительные изменения ферментных показателей имеют место в разгар заболевания.

Киселев О.И. доказал, что именно глутатион способствует возникновению сигнального ответа клетки на гриппозную инфекцию [6].

Ферментный статус лимфоцитов исследован и при адаптационных реакциях человека в новых климато-географических условиях [4, 16]. Установлено, что в экстремальных экологических условиях Крайнего Севера увеличено потребление энергии, приводящее к снижению субстратного фонда НАД/Ф/-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови. Восполнение субстратных фондов энергетического обмена в клетках происходит за счет повышения аэробной реакции ЛДГ, увеличения использования продуктов катаболизма липидов и жирных кислот, снижения оттока субстратов на пентозофосфатный цикл. Булыгиным Г.В. в 1992 году доказано, что у коренных

жителей Заполярья, склонных к частым респираторным заболеваниям, отпределяется снижение активности Г6ФДГ и МДГ [4, 16]. У детей с низкой активностью дегидрогеназ и высокой активностью гидролаз наблюдается высокая подверженность инфекциям, однако такой энзиматический статус позволяет эффективнее приспособиться к экстремальным условиям среды за счет более быстрой мобилизации трофических ресурсов лимфоцитов [4, 16].

Реакция некоторых ферментов лимфоцитов на антигенные воздействия нередко одинакова, что объясняется не только их ролью в метаболизме (функционирование на одном метаболическом пути или путях, конкурирующих между собой за субстрат), но и общей внутриклеточной регуляцией [4, 16]. В связи с этим обнаруживается корреляционная зависимость между изменениями активности ферментов. Наиболее тесные связи наблюдаются среди митохондриальных ферментов; умеренная между ферментами глицерофосфатного шунта, а также цитоплазматическими ферментами, конкурирующими за пиридиннуклеотиды; более слабая связь отмечается между лизосомальными ферментами и дегидрогеназами. При этом, по мере утяжеления патологического процесса корреляционные зависимости между активностью отдельных ферментов увеличиваются [4, 16]. По мере нарастания интоксикации, возможно резкое снижение корреляционных связей, что связано, вероятнее всего, с нарушением внутриклеточной регуляции [4, 16].

Проявление в полном объеме функциональных возможностей лимфоцитов в процессах распознавания и формирования иммунного ответа происходит лишь при соответствующем состоянии внутриклеточного метаболизма. Последний, в значительной мере, обеспечивается определенным уровнем активности внутриклеточных ферментов. При врожденных или приобретенных ферментопатиях часто наблюдается не только поражение клеточного звена, но и развитие тяжелых комбинированных иммунодефицитов.

Таким образом, проведенный анализ изученной литературы российских и зарубежных авторов показал, что результаты исследований ферментов различных циклов внутриклеточного метаболизма лимфоцитов, подтверждение информативности этой группы показателей для характеристики иммунореактивности и резистентности организма и установления механизмов их нарушений позволяет рекомендовать энзиматические показатели в качестве параметров оценки и прогнозирования иммунологических изменений в организме.

На наш взгляд, проведение исследований активности ферментов, контролирующих реакции разных путей внутриклеточного обмена – цикла трикарбоновых кислот, пентозофосфатного цикла, гликолиза, необходимо для более полного объяснения патогенеза внебольничных пневмоний на фоне гриппа с целью подбора научно обоснованных схем терапии, прогнозирования результатов и контроля эффективности лечения.

Таким образом, на сегодняшний день не вызывает сомнения важная роль нарушений иммунной системы в развитии и течении внебольничной пневмонии на фоне гриппа. В связи с этим остается актуальным изучение иммунного статуса в зависимости от степени тяжести и в динамике заболевания, что может быть важным не только для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий, но и для прогноза течения внебольничной пневмонии.

Однако оценка иммунологического анализа не всегда позволяет объективно оценить функциональное состояние иммунной системы, что связано с вариабельностью иммунологических показателей, которые могут, не только качественно, но и количественно изменяться в разные стадии иммунологического ответа. Поэтому актуальным является определение функциональной активности иммунокомпетентных клеток по их структурно-метаболическим параметрам.

Установлено, что проявление в полном объеме функциональных возможностей ИКК в процессе формирования иммунного ответа происходит только при определенном состоянии внутриклеточного метаболизма, который в значительной мере обеспечивается определенным уровнем активности метаболических ферментов. Известно, что с первых минут развития иммунного ответа на проникновение в организм возбудителя изменяется энергетические и синтетические процессы, происходящие в лимфоците.

Однако до сих пор практически не анализировалась функциональная активность лимфоцитов в сопоставлении с иммунным статусом и продукцией цитокинов у больных с внебольничной пневмонией на фоне гриппа в зависимости от течения заболевания. На наш взгляд, проведение исследований активности ферментов, контролирующих реакции разных путей внутриклеточного обмена – цикла трикарбоновых кислот, пентозофосфатного цикла, гликолиза, необходимо для более полного объяснения иммунопатогенеза внебольничной пневмонии на фоне гриппа с целью прогнозирования течения заболевания.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА A(H1N1)PDM09, ОСЛОЖНЕННОГО ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ (по материалам многопрофильных стационаров г. Красноярска)

Исследования проводились в инфекционных и пульмонологическом отделениях, палате реанимационной и интенсивной терапии КМКБСМП имени Н.С. Карповича г. Красноярска и пульмонологическом отделении и отделении реанимации и интенсивной терапии № 1 КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Красноярска с ноября 2009 по февраль 2016 гг.

Материалом для данной работы послужили наблюдения за 169 пациентами в возрасте от 18 до 85 лет, находившихся на стационарном лечении с диагнозом внебольничной пневмонии. Диагноз гриппа был подтвержден у 169 (100%) больных методом РТГА, а генетический материал вирусов определяли в смывах из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Обследованные, включенные в исследование, были распределены в следующие группы:

- В 1-ю группу вошли 96 больных с тяжелой внебольничной пневмонией на фоне гриппа A(H1N1)pdm09, среди них 67 мужчин и 29 женщин, медиана возраста 39 лет [25; 49].
- Во 2-й группе было 73 больных с внебольничной пневмонией, средней степени тяжести на фоне гриппа A(H1N1)pdm09, среди них 45 мужчин и 28 женщин, медиана возраста 38 лет [31; 48].

Все обследованные больные не были привиты от гриппа.

Диагноз внебольничной пневмонии был установлен на основании клинической картины, эпидемиологического анамнеза, рентгенологических и лабораторных методов обследования. Критериями тяжести течения являлись: степень дыхательной недостаточности, выраженность интоксикационного синдрома, объем воспалительной инфильтрации, наличие осложнений, декомпенсация сопутствующих заболеваний согласно рекомендациям по диагностике внебольничной

пневмонии у взрослых Российского респираторного общества от 2014 года [271, 318].

При поступлении в стационар больным с подозрением на пневмонию проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки, которую повторяли в динамике через 10 дней. Больным с тяжелым течением пневмоний проводилась компьютерная томография легких с толщиной исследуемых срезов 5 мм.

Распределение больных с внебольничной пневмонией на фоне гриппа в зависимости от возрастных и демографических показателей приведены в табл. 13.

Таблица 13

Возрастная и демографическая характеристики больных с внебольничной пневмонией на фоне гриппа

Показатели	Внебольничная пневмония на фоне гриппа A(H1N1)pdm09	
	абс. число	%
Количество больных	169	43,7
Возраст (лет):		
18–44	123	72,8
45–59	31	18,3
60–74	12	7,1
75–90	3	1,8
Медиана возраста (лет)	38 [28; 49]	
Пол:		
мужчины	112	66,3
женщины	57	33,7

Критериями среднетяжелого и тяжелого течения пневмонии являлись следующие признаки (табл. 14) [318].

Всем пациентам с внутрибольничной пневмонией при поступлении оценивали частоту выявления клинических и лабораторных критериев, определяющих тяжесть заболевания. Необходимость нахождения в отделении или палате реанимационной и интенсивной терапии (ОРиИТ/ПРиИТ) оценивали по шкале CRB-65, предложенную Lim W.S. в 2003 году (табл. 15) [23].

Таблица 14

Критерии тяжести внебольничной пневмонии

Критерии	Нетяжелая пневмония	Тяжелая пневмония
Клинические критерии	1. Лихорадка > 38 °С. 2. Кашель с мокротой. 3. Очаговая инфильтрация легочной ткани. 4. Физические признаки: ● фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы; ● жёсткое/бронхиальное дыхание; ● укорочение перкуторного звука	1. Острая дыхательная недостаточность: ● частота дыхания > 30 в мин; ● насыщение крови кислородом (SaO_2) < 90 %. 2. Гипотензия: ● систолическое АД < 90 мм рт.ст.: ● диастолическое АД < 60 мм рт.ст. 3. Двух- или многодолевое поражение легких. 4. Нарушение сознания. 5. Внелегочный очаг инфекции (менингит, абсцесс головного мозга и др.)
Лабораторные показатели	1. Лейкоцитоз (> 10×109/л) и/или палочкоядерный сдвиг (> 10 %)	1. Лейкопения (< 4,0×109/л) или лейкоцитоз (> 20×109/л) 2. Гипоксемия: ● SaO_2 < 90 %; ● PO_2< 60 мм рт.ст. 3. Острая почечная недостаточность: ● анурия; ● креатинин крови > 180 мкмоль/л; ● мочевина > 15 ммоль/л)

Таблица 15

Шкала CRB-65

№ п/п	Показатели	Оценка в баллах
1.	Нарушение сознания, обусловленное пневмонией	1
2.	ЧДД ≥ 30/мин	1
3.	Снижение систолического артериального давления < 90 мм рт.ст. или диастолического ≤ 60 мм рт.ст.	1
4.	Возраст больного ≥ 65 лет	1

Таблица 16

Интерпретация результатов по шкале CRB-65

Баллы	Место лечения
0 (или 1, только по возрасту)	Амбулаторно, низкий риск развития потребности в респираторной поддержке
1–2 (за исключением 1, только по возрасту)	Требуется госпитализация в стационар, средний риск развития потребности в респираторной поддержке
3–4	Требуется срочная госпитализация в ОРиИТ/ПРиИТ, высокий риск развития потребности в респираторной поддержке

4.1. Клиническая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09

Результаты настоящего исследования показали, что наибольшее количество заболевших внебольничной пневмонией на фоне гриппа A(H1N1)pdm09, как среди мужчин, так и среди женщин, отмечалось в возрастной группе от 18 до 44 лет – 123 (72,8%) человека (рис. 4).

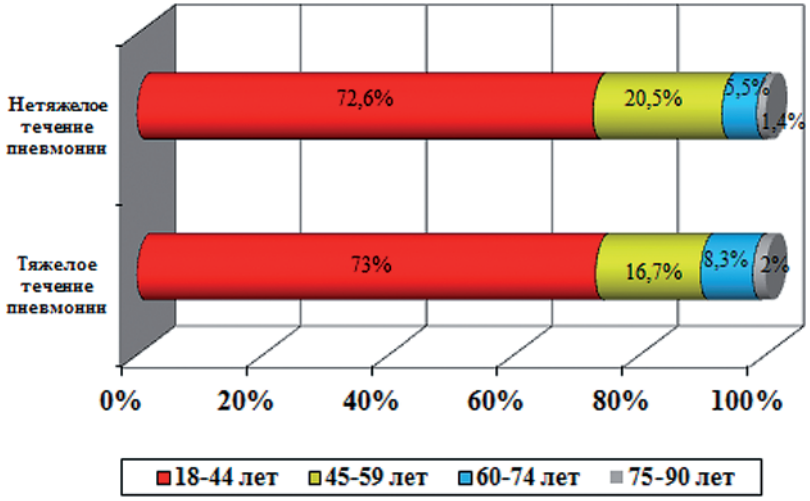


Рис. 4. Распределение пациентов по степени тяжести течения внебольничной пневмонии в различных возрастных группах (%)

В выделенных возрастных группах частота встречаемости тяжелых и нетяжелых пневмоний не имела значимых различий (рис. 4).

Из эпидемиологического анамнеза обследованных больных выяснено, что большинство заболевших (140 (82,8%) человек) являлись студентами или учащимися, а также сотрудниками высших и средних профессиональных учреждений, работниками социальной сферы. Среди обследованных вакцинированных от гриппа не было.

При сборе анамнеза жизни подавляющее большинство пациентов 1-й группы отмечали частые ОРВИ (более 4 раз за год), хронические тонзиллиты с обострением (более 2 раз за год) – 89 (92,7%) человек, на перенесенные ранее пневмонии указали 23 (24%) пациентов, а во 2-й группе таких пациентов было 11 (15%) человек.

У 128 (75,7%) человек был выявлен отягощенный преморбидный фон (табл. 17). Наиболее часто встречались: метаболический синдром, бронхолегочная патология, сердечно-сосудистая патология. Значимого влияния преморбидного фона на тяжесть течения внебольничной пневмонии выявлено не было, за исключением ожирения. Следует отметить, что ожирение регистрировалось у 61 (63,5%) пациента с тяжелым течением пневмонии и у 13,7% пациентов 2-й группы ($p < 0,05$).

При анализе длительности заболевания, обращает внимание позднее поступление в стационар. Так, независимо от тяжести течения пневмонии пациенты были госпитализированы на 5,6 ± 2,3 день. Длительность пребывания в стационаре пациентов с тяжелым течением пневмонии в 1,5 раза превышала длительность пребывания в стационаре пациентов с нетяжелой пневмонией (23,7 ± 7,3 дней против 14,0 ± 4,6 дней, $p < 0,05$).

Из анамнеза известно, что у всех пациентов заболевание начиналось остро с повышения температуры тела, симптомов интоксикации (озноб, головная боль, головокружения, боли в глазах, «ломота в теле») и катаральных явлений (сухой надсадный кашель, заложенность носа и (или) насморк, першение в горле и боль при глотании).

Основные клинические проявления, выявленные у пациентов при госпитализации в стационар, представлены в табл. 18. Анализ характера и частоты клинических признаков показал, что жалобы в обследуемых группах носят схожий характер, но достоверно различаются по степени выраженности.

Таблица 17

Особенности преморбидного фона у больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа A(H1N1)pdm09

Параметр	Тяжелая пневмония	Нетяжелая пневмония	Статистическая значимость, p
Метаболический синдром:			
• Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²)	15 (15,6%)	8 (11%)	> 0,05
• Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²)	61 (63,5%)	10 (13,7%)	< 0,05
• Сахарный диабет II типа	9 (9,3%)	4 (5,5%)	> 0,05
Сердечно-сосудистая патология:			
• Гипертоническая болезнь	38 (39,6%)	24 (32,8%)	> 0,05
• БС	21 (21,8%)	16 (21,9%)	> 0,05
Бронхолегочная патология:			
• Бронхиальная астма	5 (5,2%)	2 (2,8%)	> 0,05
• ХОБЛ	13 (13,5%)	10 (13,6%)	> 0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ-квадрат Пирсона ($p < 0,05$).

Таблица 18

Клиническая характеристика пациентов с внебольничной пневмонией на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 при поступлении в стационар

Признак	Тяжелая пневмония (n = 96)	Нетяжелая пневмония (n = 73)	Статистическая значимость, p
1	2	3	4
Температура тела:			
37,0–37,9 °C	8 (8,3%)	22 (30,2%)	< 0,05
38,0–38,9 °C	36 (37,5%)	25 (34,2%)	> 0,05
39,0–41,0 °C	52 (54, 2%)	26 (35,6%)	< 0,05
Озноб	68 (70,8%)	31 (42,5%)	< 0,05
Кашель:			
непродуктивный	14 (14,6%)	21 (28,8%)	< 0,05
продуктивный	82 (85,4%)	52 (71,2%)	

Окончание табл. 18

1	2	3	4
Мокрота: слизистая слизисто-гнойная гнойная кровохарканье	 21 (22%) 38 (39,6%) 15 (15,6%) 8 (8,2%)	 35 (48%) 14 (19%) 3 (4,2%) 0	 < 0,05 < 0,05 < 0,05 < 0,05
Одышка при нагрузке Одышка в покое	64 (66,7%) 17 (17,7%)	36 (49,3%) 5 (6,9%)	< 0,05 < 0,05
Боль в грудной клетке при дыхании	62 (64,6%)	35 (48%)	< 0,05
Цианоз	27 (28%)	0	< 0,05
Укорочение перкуторного звука	63 (65,6%)	28 (38,3%)	< 0,05
Аускультативная картина			
Ослабление везикулярного дыхания Жесткое дыхание	25 (26,1%) 71 (73,9%)	43 (59%) 30 (41%)	< 0,05
Хрипы сухие Хрипы влажные	22 (23%) 56 (58,3%)	38 (52%) 31 (42,5%)	< 0,05 < 0,05
Крепитация	18 (18,7%)	4 (5,5%)	< 0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ-квадрат Пирсона ($p < 0,05$).

Так, жалобы на повышение температуры предъявляли все обследуемые пациенты. При этом у пациентом 1-й группы преобладала гипертермическая лихорадка (54,2%). В группе нетяжелой пневмонии одинаково часто наблюдалась субфебрильная температура (30,2%), фебрильная температура (34,2%) и гипертермическая лихорадка (35,6%).

Длительность лихорадки у больных 1-й группы (тяжелое течение пневмонии) составляла 6,07 ± 0,41 суток, а у пациентов 2-й группы (нетяжелое течение пневмонии) – 3,63 ± 0,36 суток ($p < 0,05$).

Симптомы интоксикации (общая слабость, головокружение, головная боль) встречались в обеих группах. Однако, озноб (70,8%) достоверно чаще выявлялся при тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии ($p < 0,05$).

Жалобы на кашель предъявляли все обследуемые пациенты. Непродуктивный кашель регистрировался в группе нетяжелой пневмонии у 61 (83,6%) пациента. На продуктивный кашель жаловались 52 (54%) больных в группе с 1-й группе.

При наличии продуктивного кашля у пациентов обеих групп преобладало выделение мокроты слизистого и слизисто-гнойного характера. Однако, количество пациентов со слизистой мокротой достоверно больше было в группе с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии – 35 (48%) человек, чем в группе с тяжелым течением – 21 (22%) человек ($p < 0,05$). Слизисто-гнойная и гнойная мокрота достоверно чаще выявлялась у пациентов с тяжелым течением (38 (39,6%) и 15 (15,6%) пациентов против 14 (19%) и 3 (4,2%) пациентов, соответственно, $p < 0,05$). Кровохарканье определялись только у больных с тяжелой пневмонией – 8 (8,2%) человек.

Особенностью перкуссии и аускультации пациентов с тяжелым течением пневмонии в сравнении с группой нетяжелых пневмоний, явилось более часто определяемое укорочение перкуторного звука (65,6% против 38,3%; $p < 0,05$), жесткое дыхание (73,9% против 41%; $p < 0,05$) и крепитация (18,7% против 5,5%; $p < 0,05$).

Клиническая характеристика тяжелого течения вирусно-бактериальной пневмонии с учетом возраста больных представлена в табл. 19.

Таблица 19

Клиникая характеристика тяжелого течения вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 в зависимости от возраста больных

Признак	18–44 лет (n = 70)	45–59 лет (n = 16)	60–90 лет (n = 10)	Всего (n = 96)
1	2	3	4	5
Температура тела, °С	38,8 ± 0,2	39 ± 0,3	38,8 ± 0,3	38,9 ± 0,3
Кашель:				
непродуктивный	13 (18,6%)	1 (6,3%)	0	14 (14,6%)
продуктивный	57 (81,4%)	15 (93,7%)	10 (100%)	82 (85,4%)
Мокрота:				
слизистая	19 (27,1%)	1 (6,25%)	1 (10%)	21 (22%)
слизисто-гнойная	29 (41,4%)	6 (37,5%)	3 (30%)	38 (39,6%)
гнойная	8 (11,5%)	4 (25%)	3 (30%)	15 (15,6%)
кровохарканье	1 (1,4%)	4 (25%)	3 (30%)	8 (8,2%)

Окончание табл. 19

1	2	3	4	5
Одышка: при нагрузке в покое	 48 (68,6%) 12 (17,2%)	 10 (62,5%) 3 (18,7%)	 6 (60%) 2 (20%)	 64 (66,7%) 17 (17,7%)
Боли в грудной клетке при дыхании	40 (57,1%)	13 (81,3%)	9 (90%)	62 (64,6%)
Укорочение перкуторного звука	46 (33,3%)	15 (93,8%)	2 (20%)	63 (65,6%)
Жесткое дыхание	56 (80%)	10 (62,5%)	5 (50%)	71 (73,9%)
Сухие хрипы Влажные хрипы	22 (31,4%) 36 (51,4%)	0 10 (62,5%)	0 10 (100%)	22 (23%) 56 (58,3%)
Крепитация	12 (17%)	6 (37,5%)	0	18 (18,7%)

Во всех возрастных группах при поступлении в стационар наблюдалась гипертермия. При этом у пациентов молодого возраста нормализация температуры тела наблюдалась на 5,16 ± 0,54 сутки нахождения в стационаре, а у пациентов пожилого и старческого возраста отмечалась более длительная гипертермическая реакция с нормализацией на 7,36 ± 0,46 сутки стационарного лечения.

Особенностью клинической картины у пациентов среднего, пожилого и старческого возраста, в сравнении с группой молодых, явилось преобладание продуктивного кашля с гнойной мокротой, боли в грудной клетке при дыхании, выслушивание локальных влажных хрипов ($p < 0,05$).

4.2. Результаты микроскопического и бактериологического исследования мокроты пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09

Всем больным при поступлении в стационар для уточнения этиологии пневмонии выполнялась микроскопическое и бактериологическое исследование мокроты.

Микроскопическая характеристика мокроты в обследуемых группах на момент поступления в стационар представлена в табл. 20.

Таблица 20

Микроскопическое исследование мокроты у больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 (M ± s)

Показатель	Значения *N*	Тяжелая пневмония (*n* = 96)	Нетяжелая пневмония (*n* = 73)	Статистическая значимость, p
Лейкоциты, в п/зр	0–25	31,3 ± 5,4	17,5 ± 3,0	< 0,05
Альвеолярные макрофаги, в п/зр	2–5	11,5 ± 2,2	8,4 ± 0,7	> 0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Стьюдента (p < 0,05).

У пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонией отмечалось повышение содержания в мокроте сегментоядерных лейкоцитов в сравнении с группой нетяжелых пневмоний (31,3 ± 5,4 против 17,5 ± 3,0; p < 0,05), тогда как превышения пороговых значений альвеолярных макрофагов в зависимости от тяжести течения пневмонии выявлено не было.

При бактериологическом исследовании мокроты этиологически значимый возбудитель был идентифицирован у 112 (66,3%) пациентов (табл. 21). В 33,7% случаев этиологию пневмонии установить не удалось.

При бактериоскопии мокроты микрофлора была обнаружена чаще у пациентов с тяжелым течением пневмонии (76% случаев) в сравнении с группой пациентов с нетяжелым течением – у 54,8% (p < 0,05). При этом верификация возбудителя была в концентрации от 106 до 108 КОЕ/мл.

Этиологически значимым возбудителем у пациентов в обеих группах был *Streptococcus pneumoniae* (32,4 и 31,5% случаев, соответственно). Вторым по частоте регистрировался возбудитель *Staphylococcus aureus* (15,5 и 9,7%, соответственно), реже определялся *Streptococcus pyogenies* – 8,3 и 6,8%, соответствено.

Ассоциация микроорганизмов (*Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*) выявлялась чаще у пациентов с тяжелым течением пневмонии (19,8% случаев против 6,8% случаев во 2-й группе, p < 0,05).

Следует отметить, что проведенный нами бактериологический анализ подтвердил доминирующую роль *Streptococcus pneumoniae*

в развитии внебольничной пневмонии. Кроме этого, по результатам нашего исследования, выявлено увеличение роли ассоциация микроорганизмов (*Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*) в развитии тяжелого течения пневмонии.

Таблица 21

Этиологическая структура вирусно-бактериальной пневмонии в зависимости от тяжести течения

Показатель	Тяжелая пневмония (*n* = 96)	Нетяжелая пневмония (*n* = 73)	Статистическая значимость, p
Этиология не установлена	23 (24%)	33 (45,2%)	< 0,05
Идентифицирование возбудителя			
Streptococcus pneumoniae	31 (32,4%)	23 (31,5%)	> 0,05
Staphylococcus aureus	15 (15,5%)	7 (9,7%)	> 0,05
Streptococcus pyogenies	8 (8,3%)	5 (6,8%)	> 0,05
Смешанная этиология (*Streptococcus pneumoniae* + *Staphylococcus aureus*)	19 (19,8%)	5 (6,8%)	< 0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ-квадрат Пирсона ($p < 0,05$).

Результаты исследования мокроты на антибиотикограмму показали чувствительность к оксациллинам (98,6%), цефалоспоринам III–IV поколений (91,3%), карбапенемам (95,9%).

4.3. Особенности рентгенологических проявлений вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09

По данным рентгенологического обследования выявлены различия в локализации и характере поражения легочной ткани в обследуемых группах (табл. 22).

У пациентов 1-й группы диагностировались двусторонние пневмонии – 62 (64,6%) пациентов. Объем инфильтрации легочной ткани в этой группе характеризовался преобладанием долевой пневмонии – 56,2% случаев ($p < 0,05$).

У пациентов с нетяжелым течением пневмонии, достоверно чаще выявлялись односторонние пневмонии – 94,5% случаев ($p < 0,05$). Поражение правого легкого выявлены у 42 (57,5%) пациентов, левого легкого – 31 (42,5%) пациентов (рис. 5, 6, 7, 8). Следует отметить, что в группе с нетяжелым течением преобладали полисегментарные пневмонии – 49 (67%) пациентов.

Таблица 22

Рентгенологическая локализация и характеристика инфильтрации легочной ткани у больных с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09

Показатели	Тяжелая пневмония (n = 96)	Нетяжелая пневмония (n = 73)	Статистическая значимость, p
Одностороннее поражение			
Левое легкое	18 (18,7%)	31 (42,5%)	< 0,05
Правое легкое	16 (16,7%)	42 (57,5%)	< 0,05
Объем инфильтрации легочной ткани			
Сегментарная	6 (6,3%)	8 (11%)	> 0,05
Полисегментарная	7 (7,3%)	49 (67%)	< 0,05
Долевая	21 (21,8%)	12 (16,5%)	> 0,05
Всего	34 (35,4%)	69 (94,5%)	< 0,05
Двустороннее поражение			
Сегментарная	0	4 (5,5%)	< 0,05
Полисегментарная	29 (30,2%)	0	< 0,05
Долевая	33 (34,4%)	0	< 0,05
Всего	62 (64,6%)	4 (5,5%)	< 0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия χ-квадрат Пирсона ($p < 0,05$).

Длительность разрешения инфильтрации в группе тяжелых пневмоний составила 18,0 ± 0,65 дней, что было достоверно дольше, чем в группе нетяжелых пневмоний (13,5 ± 0,58 день) ($p < 0,05$).

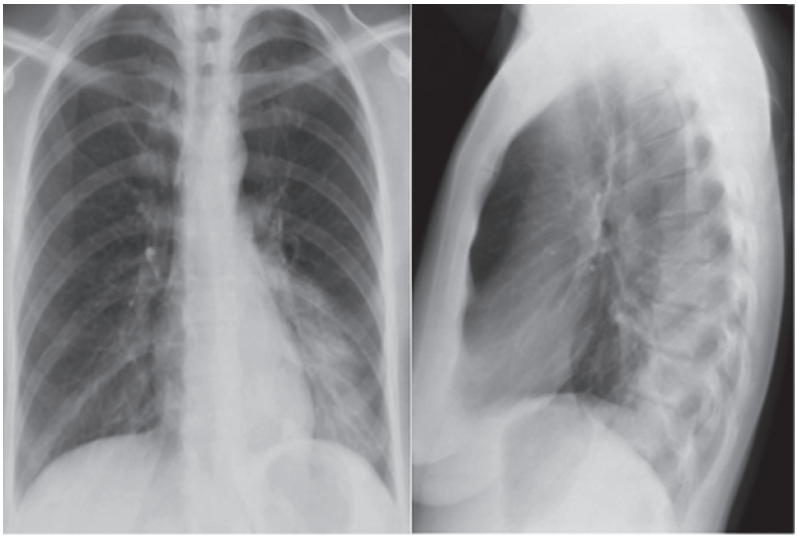


Рис. 5. Рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекции. Левосторонняя нижнедолевая пневмония

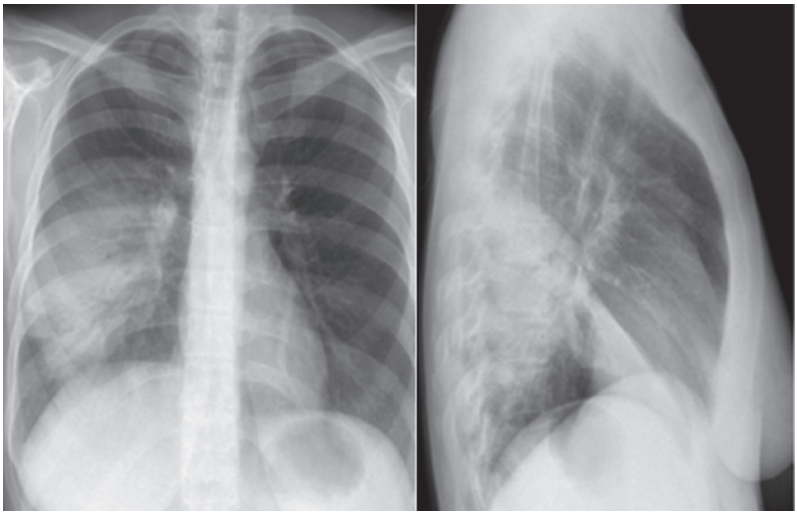


Рис. 6. Рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекции. Правосторонняя нижнедолевая

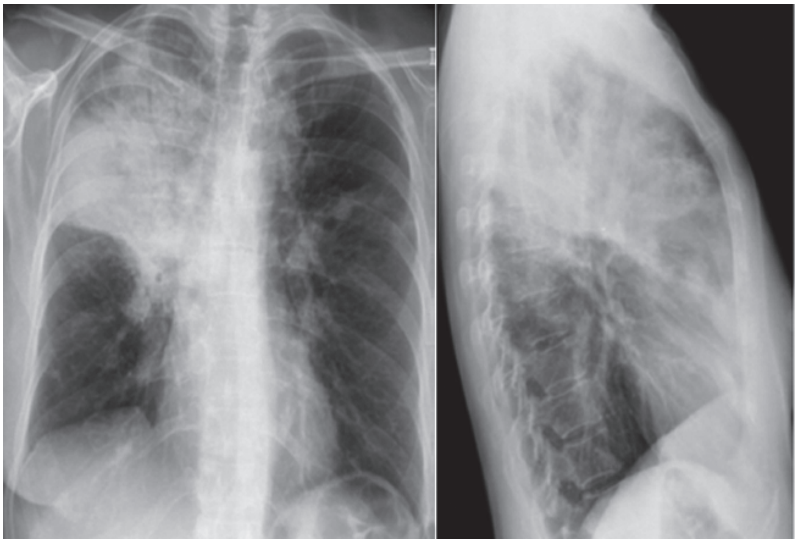


Рис. 7. Рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекции. Правосторонняя верхнедолевая пневмония

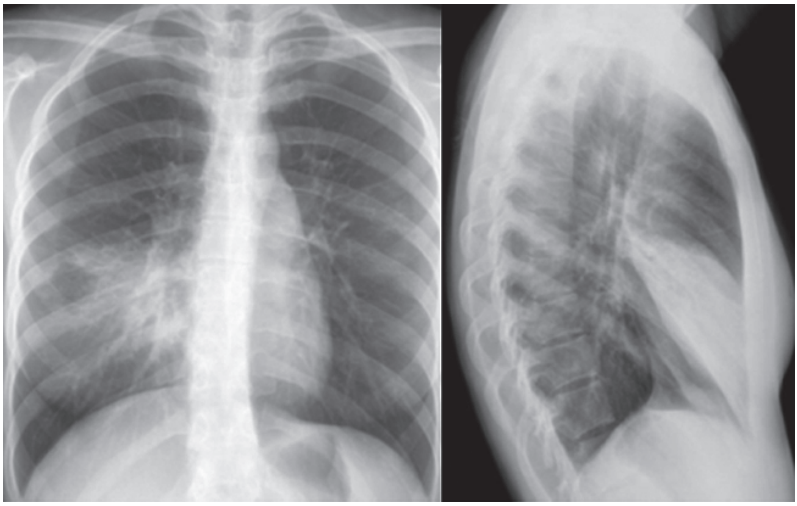


Рис. 8. Рентгенография грудной клетки в прямой и боковой проекции. Правосторонняя среднедолевая пневмония

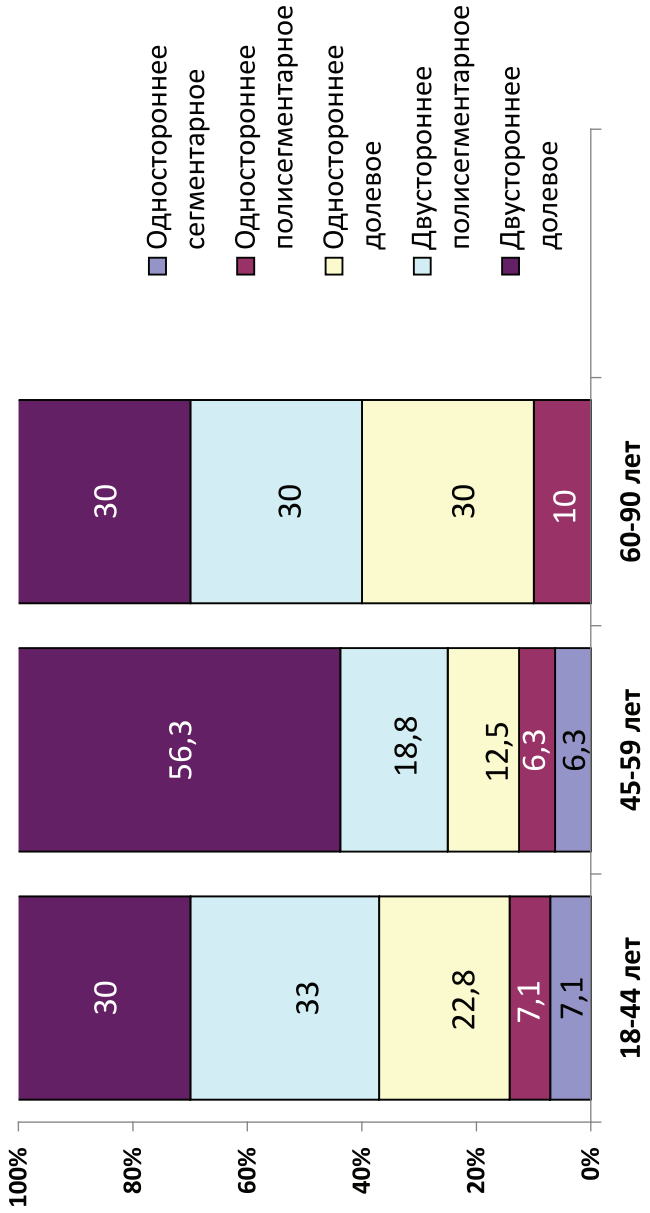


Рис. 9. Локализация поражений легочной ткани у пациентов с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией в зависимости от возраста больных

Локализация поражений легочной ткани при тяжелой пневмонии в зависимости от возраста представлена на рис. 9.

Односторонняя пневмония с долевым поражением регистрировалась у пациентов молодого возраста и в группе пожилого и старческого возраста (22,8 и 30% случаев, соответственно). Двустороннее долевое поражение легочной ткани чаще выявлено у пациентов среднего возраста –56,3% случаев, а полисегментарное двустороннее поражение, преимущественно диагностировалось в группе молодых людей и пациентов старше 60 лет (33 и 30% случаев, соответственно).

4.4. Анализ лабораторных показателей у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09

Общими изменениями клинико-лабораторных показателей для всех групп больных при поступлении, вне зависимости от тяжести течения заболевания, явился палочкоядерный сдвиг формулы (табл. 23).

Таблица 23

Показатели клинического анализа крови пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 [Me; Q25; Q75]

Показатели	Значения *N*	Тяжелые пневмонии (*n* = 96)	Нетяжелые пневмонии (*n* = 73)	Статистическая значимость, p
1	2	3	4	5
L, 109/л	4,0–8,0	10,2 [4,9; 12,4]	8,6 [6,3; 10,0]	< 0,05
Эритроциты, 1012/л	3,8–5,0	4,3 [3,8; 4,9]	4,5 [3,9; 4,7]	> 0,05
Hb, г/л	120–160	143,72 [122; 150]	143,03 [129; 147]	> 0,05
Тромбоциты, 109/л	180–320	198,9 [149; 251]	214 [163; 268]	> 0,05
СОЭ, мм/час	1–15	35,4 [17; 55]	23,7 [11; 39]	< 0,05
Лимфоциты, %	19–37	14,38 [10,6; 18,4]	21,89 [16,2; 28]	<0,05

Окончание табл. 23

1	2	3	4	5
П/я, %	1–6	10,79 [7; 16]	11,24 [7; 15,2]	> 0,05
С/я, %	47–67	65,99 [41; 78]	56,46 [35; 65]	< 0,05
Эозинофилы, %	0,5–5	0,46 [0,3; 0,6]	0,70 [0,5; 1,0]	< 0,05
Моноциты, %	3–11	8,34 [5; 11]	9,70 [6; 10,8]	>0,05

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Манна – Уитни.

При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии было выявлено повышение СОЭ и незначительное повышение лейкоцитов в сравнении с нетяжелым течением ($p < 0,05$).

Анализ изменений клинических показателей крови в группе тяжелой пневмонии выявил выраженную лимфопению (14,38 ± 0,91 %) в сравнении с группой нетяжелой пневмонии ($p < 0,05$).

При поступлении у больных с тяжелым течением пневмонии были выявлены различные изменения в гемограмме (табл. 24).

Описанные гематологические изменения у пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальных пневмоний выявили, что лейкоцитоз отмечался в 59,4 % случаев, а лейкопения у 40,6 % пациентов. Кроме этого, следует отметить, что количество больных с лекоцитозом нарастает в зависимости от дня поступления – чаще лейкоцитоз отмечается при поздней госпитализации (6 и более поздний день), а лейкопения была диагностирована у пациентов, которые поступали в первые дни болезни.

Тромбоцитоз регистрировался в 31,2 % случаев, а тромбоцитопения – у 68,8 % пациентов, значительно чаще тромбоцитопения выявлялась у пациентов, поступающих в более поздние сроки от начала заболевания.

Преобладание лейкоцитоза и тромбоцитопении у пациентов с тяжелым течением пневмонии при позднем поступлении в стационар (более 6 дней от начала заболевания) связано с присоединением бактериальной флоры.

Таблица 24

Гематологические изменения у пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 в зависимости от сроков поступления (*n* = 96)

Показатели	1–2 день поступления (*n*)	3–5 день поступления (*n*)	6 и > дней поступления (*n*)	Всего (*n*)
Лейкоцитоз (9,2–29,7×109/л)	5 (5,2%)	17 (17,7%)	35 (36,5%)	57 (59,4%)
Лейкопения (2,4–3,7×109/л)	14 (14,6%)	12 (12,5%)	13 (13,5%)	39 (40,6%)
Тромбоцитоз (338–433×109/л)	9 (9,4%)	11 (11,5%)	10 (10,4%)	30 (31,2%)
Тромбоцитопения (109–168×109/л)	10 (10,4%)	18 (18,8%)	38 (39,5%)	66 (68,8%)

В группе нетяжелых пневмоний тоже были выявлены изменения в гемограмме (табл. 25).

Таблица 25

Гематологические изменения у пациентов с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 в зависимости от сроков поступления (*n* = 73)

Показатели	1–2 день поступления (*n*)	3–5 день поступления (*n*)	6 и > дней поступления (*n*)	Всего (*n*)
1	2	3	4	5
Лейкоцитоз (8,9–13,9×109/л)	5 (6,8%)	23 (31,5%)	14 (19,2%)	42 (57,5%)
Лейкопения (3,3–3,8×109/л)	3 (4,1%)	2 (2,7%)	9 (12,4%)	14 (19,2%)
Нормоцитоз (4,0–8,5×109/л)	11 (15,1%)	6 (8,2%)	0	17 (23,3%)

Окончание табл. 25

1	2	3	4	5
Тромбоцитоз (> 320×109/л)	0	0	0	0
Тромбоцитопения (150–177×109/л)	0	7 (9,6%)	7 (9,4%)	14 (19,2%)
Тромбоциты в пределах нормы (180–320×109/л)	19 (26%)	24 (33%)	16 (22%)	59 (80,8%)

В отличие от группы с тяжелым течением пневмонии, при нетяжелой пневмонии отмечался нормоцитоз у 23,3% пациентов, а лейкоцитоз преобладал в 57,5% случаев, лейкопения выявлена у 19,2% пациентов. Показатели тромбоцитов в 80,8% случаев были в пределах нормы.

Выше описанные гематологические изменения отражают нетяжелое течение внебольничной пневмони на фоне гриппа A(H1N1)pdm09.

Проанализированы показатели периферической крови в динамике обследования (с 1-го по 21 день госпитализации), что позволило выявить особенности, которые характеризуют тяжесть течения пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 (рис. 10, 11, 12, 13).

Динамика гематологических показателей у пациентов с тяжелой пневмонией выявила тенденцию к снижению содержаний лейкоцитов в периферической крови на 3-й день пребывания в стационаре с нормализацией к 10 дню (рис. 10). Кроме этого, к 3-му дню госпитализации отмечалось повышение нейтрофилов, тромбоцитов и СОЭ, что скорее всего связано с разгаром заболевания, а вот к 6 дню эти показатели снижались с последующей нормализацией к 14 дню. Данные изменения отражают течение воспалительного процесса при тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии.

Изменения в гемограмме у больных с нетяжелым течением пневмонией, в отличие от тяжелого течения, характеризовались нормализацией показателей в периферической крови к 6 дню пребывания в стационаре на фоне проводимой терапии (рис. 12, 13).

Проанализированы биохимические показатели у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 (табл. 26).

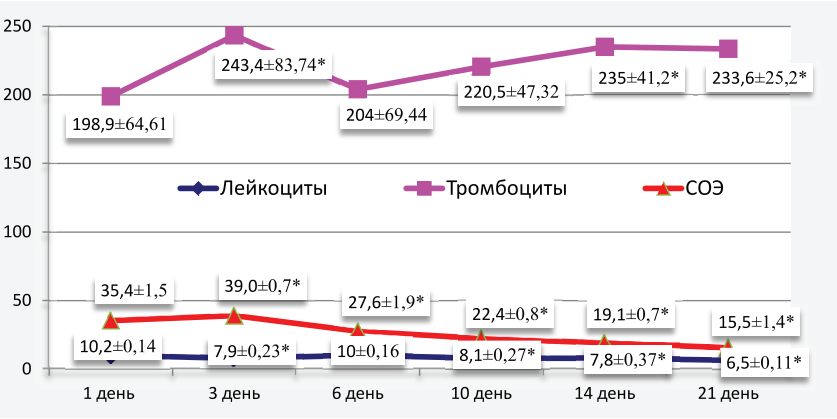


Рис. 10. Динамика гематологических показателей у пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09
(* – статистически значимое различие с исходными значениями, $p < 0,05$)

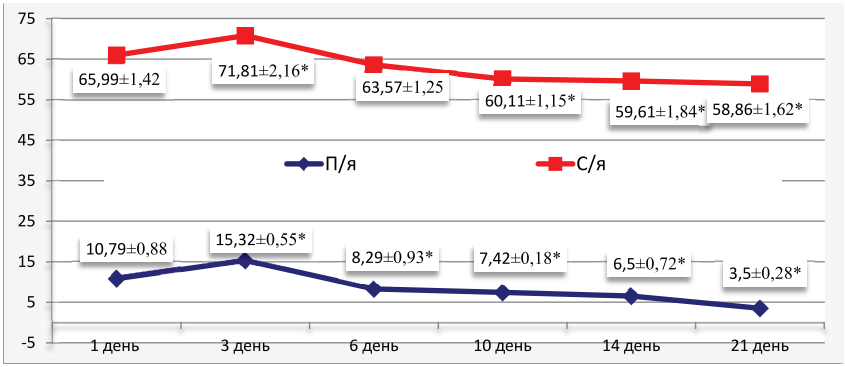


Рис. 11. Динамика палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (%) у пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09
(* – статистически значимое различие с исходными значениями, $p < 0,05$)

У пациентов в обеих группах наблюдалось повышение содержания СРБ в периферической крови (12,8 ± 2,03 и 10,3 ± 1,16 г/л, соответственно). В динамике заболевания содержание СРБ имело тенденцию к снижению с нормализацией показателей к 10 дню госпитализации, статистических отличий между группами не было.

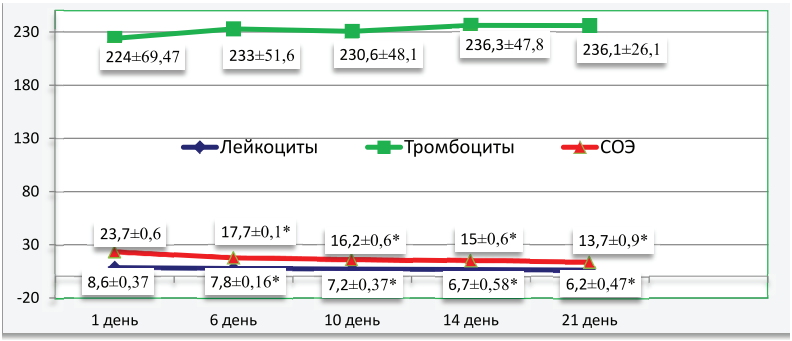


Рис. 12. Динамика гематологических показателей у пациентов с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09
(* – статистически значимое различие с исходными значениями, $p < 0,05$)

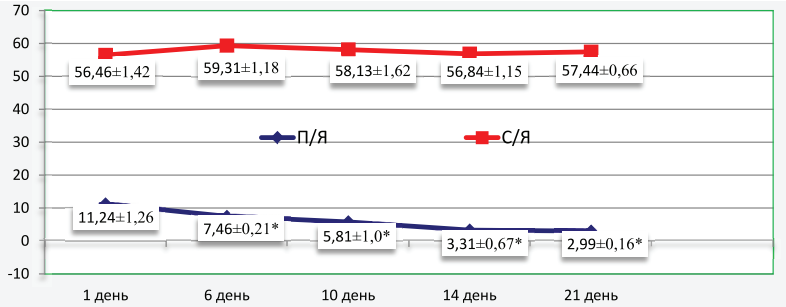


Рис. 13. Динамика палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов (%) у пациентов с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09
(* – статистически значимое различие с исходными значениями, $p < 0,05$)

При тяжелых пневмониях показатель АсТ в периферической крови превышал референсные значения в среднем в 2 раза. Во 2-й группе показатели АсТ регистрировалась в пределах нормы. Показатели АлТ у обследуемых пациентов находились в нормальных пределах. У пациентов 1-й группы отмечалось повышение коэффициента де Ритиса (отношение АсТ к АлТ) – 2,5 ± 0,42, что было выше нормального значения (1,3 ± 0,4) в 1,9 раза. Кроме этого у пациентов с тяжелой пневмонией отмечалось повышение показателей КФК (222,3 [157; 271] МЕ/л), особенно в первые 3 дня с момента госпитализации, в период реконвалесценции достигли уровня нормы.

Таблица 26

Показатели биохимических анализов крови пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 в динамике заболевания [Me; Q25; Q75], M ± σ

Показатели	Тяжелая пневмония (n = 96)		Нетяжелая пневмония (n = 74)	
	День поступления	День выписки	День поступления	День выписки
Общий белок, г/л (N 66–87)	61,3 [56; 64]	67 [62; 74]	74,8 [68; 80]*	75 [70; 82]
СРБ, г/л (N 0–5)	12,8 [8; 17]	4,5 [3; 5,5]	10,3 [6; 13]	2,9 [2,3; 3,5]
Креатинин, мкмоль/л (N 59–104)	107,5 [91; 124]*	97 [81; 102]*	91,2 [78; 104]	79 [62; 88]
Мочевина, ммоль/л (N 1,7–8,3)	6,5 [5,1; 9,8]*	4,7 [4,1; 5]	4,8 [3,6; 7,2]	4,3 [3,6; 6,5]
К+, ммоль/л (N 3,5–5)	4,3 [3; 5,2]	Не измеряли	4,7 [3,2; 5,5]	Не измеряли
Na+, моль/л (N 135–145)	137,2 [119; 147]	Не измеряли	143,1 [126; 150]	Не измеряли
Общий билирубин, мкмоль/л (N 3,4–20,5)	18,7 [13,2; 30,8]*	8,6 [6,2; 12,4]	12,3 [8,2; 15,2]	8 [7,3; 10]
АсТ, МЕ/л (N до 38)	77,3 [56; 94]*	46 [33; 61]	35,1 [27; 40]	34 [22; 40]
АлТ, МЕ/л (N до 41)	30,4 [17; 41]*	30 [12; 38]*	19,3 [15; 27]	18,2 [15; 21]
КФК, МЕ/л (N 10–195)	222,3 [157; 271]*	195 [149; 215]*	164,7 [119; 193]	102 [90; 128]

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Стьюдента ($p < 0,05$). * – значимые различия между группами, $p < 0,05$.

Значительное повышение КФК, а также АсТ и коэффициента де Ритиса, вероятнее всего, может свидетельствовать о повреждения мышечной ткани при тяжелом течении внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09, что подтверждается клиническими наблюдениями – именно в группе с тяжелым течением наиболее часто регистрировались изменения в миокарде с нарушением процессов реполяризации по данным ЭКГ, а кроме этого в 7,3 % случаев диагностирован инфекционно-токсический миокардит.

Кроме этого при тяжелой пневмонии отмечалось снижение общего белка (61,3 [56; 64] г/л) в разгар заболевания, в период реконвалесценции показатели были в пределах референсных значений.

Таким образом, выявленные изменения биохимических показателей крови у пациентов с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии можно расценить, как проявление полиорганной недостаточности на фоне эндогенной интоксикации.

У пациентов с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонией биохимические показатели крови были в пределах нормы, за исключением СРБ.

Таким образом, изменения гематологических и биохимических показателей крови в группе тяжелых пневмоний подтверждают тяжесть течения заболевания, которые согласуются с клиническими проявлениями.

4.5. Осложнения тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной гриппом A(H1N1)pdm09

Результаты обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной гриппом A(H1N1)pdm09 при поступлении в стационар приведены в табл. 27.

При поступлении в стационар у обследуемых пациентов регистрировалась тахикардия. Частота сердечных сокращений, как один из признаков комплексной оценки тяжести течения пневмонии, у пациентов с тяжелым течением пневмонии составляла свыше 100 ударов в минуту – 106,4 ± 8,3, тогда как в группе с нетяжелой пневмонией – до 100 ударов в минуту (93,2 ± 4,6).

Кроме этого, у пациентов с тяжелым течением пневмонии при поступлении в стационар наблюдалось тахипноэ (29,5 ± 4,2 в мин) со снижением сатурации крови кислородом (78,5 ± 0,9 %). Следует

отметить, что уровень сатурации кислорода в крови косвенно отражает объем поражения легочной ткани, не участвующей в газообменных процессах.

Таблица 27

Результаты обследования сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной гриппом A(H1N1)pdm09 при поступлении в стационар

Показатели	Тяжелая пневмония (*n* = 96)	Нетяжелая пневмония (*n* = 73)	Статистическая значимость, p
ЧСС, в мин	106,4 ± 8,3	93,2 ± 4,6	< 0,05
ЧДД, в мин	29,5 ± 4,2	21,7 ± 2,9	< 0,05
САД, мм рт.ст.	98,4 ± 13,4	118,2 ± 16,7	< 0,05
ДАД, мм рт.ст.	62,3 ± 5,1	75,8 ± 8,3	< 0,05
SpO_2, %	78,5 ± 0,9	96,9 ± 1,0	< 0,05
PaO_2, мм рт.ст.	58,1 ± 4,7	Не измеряли	–

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Стьюдента (p < 0,05).

Таким образом, выше перечисленные изменения у пациентов с тяжелым течением пневмонии на фоне гипертермической лихорадки, значительно отличаются от аналогичных параметров больных 2-й группы, что свидетельствует о развитии синдрома системной воспалительной реакции.

Следует отметить, что у всех пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонии регистрировались осложнения, наиболее часто встречались: ОДН (74%) и ОРДС (65,6%). Частота, развившихся осложнений у пациентов 1-й группы представлена в табл. 28.

При анализе осложнений обращает на себя внимание частая комбинация различных осложнений: два осложнения выявлено у 43 (44,8%) пациентов, три осложнения – у 25 (26%) пациентов, а вот четыре осложнения (ОДН + ОРДС + плевральный выпот/деструкция легочной ткани+септический шок) – у 13 (13,5%) пациентов. Только одно осложнение регистрировалось у 15 (15,7%) пациентов.

Таблица 28

Частота осложнений вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 (*n* = 96)

Осложнение	Абс.	%
ОДН (II–III степени)	71	74 %
ОРДС	63	65,6 %
Септический шок	49	51 %
Плевральный выпот	21	22 %
Деструкция легочной ткани	11	11,5 %
Инфекционно-токсический миокардит	7	7,3 %

Таким образом, наличие комбинации осложнений значительно утяжеляло течение.

ОДН (II–III степени) диагностировалась у пациентов в первые 3 дня пребывания в стационаре. Данное осложнение встречалось во всех в возрастных группах (рис. 14).

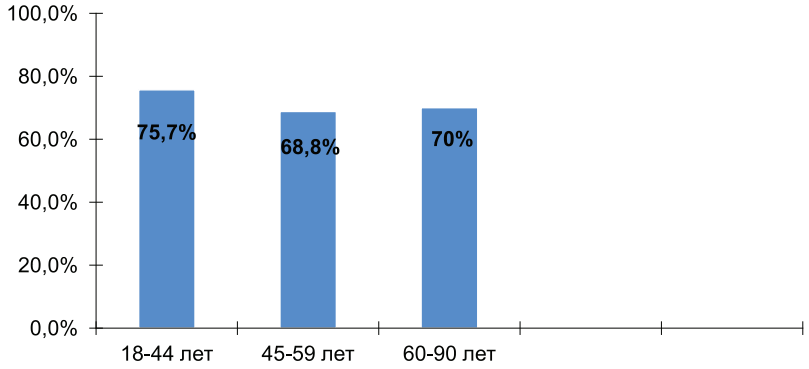


Рис. 14. Частота развития ОДН у пациентов разных возрастных группах, %

ОРДС был диагностирован у 63 (65,6 %) пациентов с тяжелым течением внебольничной пневмонии, зависимости от возраста обнаружено не было. Диагноз ОРДС был выставлен на основании характерных клинических и рентгенологических признаков:

- Гипертермическая температура (39,4 ± 0,3 °С).
- Тахипноэ (32,5 ± 3,5 в мин).

- Артериальная гипотензия (САД 84,7 ± 10,5 мм рт.ст).
- Снижение сатурации (74,5 ± 0,9 %).
- Одышка.
- Акроцианоз.
- Двустороннее сегментарное и/или долевое поражение легочной ткани.

Следует отметить, что при поступлении на 2–5 день от начала заболевания у пациентов с ОРДС при аускультации выслушивалось жесткое дыхание с влажными хрипами, а вот при поступлении позднее 6–7 дня от начала заболевания уже отмечалась диффузная крепитация.

Септический шок был диагностирован у 49 (51 %) пациентов.

В зависимости от возраста больных, было выявлено, что такие осложнения, как плевральный выпот (рис. 15) и деструкция легочной ткани характерны для пациентов пожилого и старческого возраста, септический шок и инфекционно-токсический миокардит чаще диагностировались у пациентов молодого возраста.

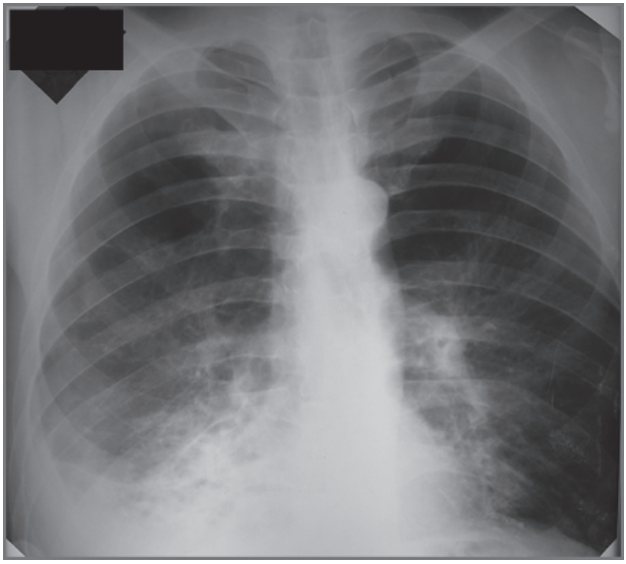


Рис. 15. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции. Экссудативный плеврит. Контур правого купола диафрагмы нечеткий, латеральный синус затемнен, инфильтрация легочной ткани в базальных отделах правого легкого

4.6. Тактика ведения пациентов с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной гриппом A(H1N1)pdm09

Всем больным с первого дня поступления в стационар назначали комбинацию двух противовирусных препаратов – осельтамивир (тамифлю) + умифеновир (арбидол) или осельтамивир (тамифлю) + имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты (ингавирин). Доза осельтамивира, умефеновира и имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты была увеличена в двое: 150 мг×2 раза в день, 400 мг×4 раза в день и 180 мг×1 раз в день, соответственно, в течение 10 дней. Нежелательных явлений на прием противовирусных препаратов выявлено не было.

Антибактериальную терапию назначали всем пациентам с первого дня (табл. 29). Эмпирическая антибактериальная терапия применялась внутривенно и соответствовала клиническим рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии Российского респираторного общества [23].

Для лечения пациентов с тяжелой пневмонией чаще использовали цефалоспорины IV и III поколения, «респираторные» фторхинолоны в максимальных терапевтических дозировках. Стартовая комбинация антибактериальных препаратов: «респираторный» фторхинолон (моксифлоксацин, левофлоксацин) + цефалоспорины IV (цефепим) и III поколения (цефотаксим, цефтриаксон). У 21 (21,8%%) больного смена антибактериальной терапии проводилась 2 раза, 13 (13,6%) пациентам – 3 раза, что было связано с неактивностью первичной антибактериальной терапии к выявленному патогенному микроорганизму, отсутствием клинического улучшения или при сохраняющихся рентгенологических изменениях более 7 дней, развитием осложнений.

При нетяжелых гриппозных пневмониях назначалась монотерапия, среди них цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), защищенные аминопенициллины (амоксициллин + клавулановая кислота (аугментин), ампициллин + сульбактам (сультасин)), макролиды (азитромицин (сумамед)) в терапевтических дозировках, смены антибактериальной терапии этой группе пациентов не требовалось.

Тяжесть течения вирусно-бактериальной пневмонии оценивали по шкале CRB-65, согласно клинических рекомендаций Российского респираторного общества (табл. 30) [23]. В соответствии

с вероятностью летального исхода по шкале CRB-65 больные делятся на 3 группы: 0–1 балл (летальность 1,5%); 2 балла (летальность 9,2%); > 3 балла (летальность 22%).

Таблица 29

Антибактериальные препараты, применяемые для лечения вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1)pdm09

Название препарата	Дозировка
Цефалоспорины IV поколения	
Цефепим (Максипим)	По 2,0 в/в капельно 2 раза в сутки
Цефалоспорины III поколения	
Цефотаксим (Цефабол)	По 2,0 в/в капельно 3 раза в сутки
Цефтриаксон	По 2,0 в/в капельно 1 раз в сутки
«Респираторные» фторхинолоны IV поколения	
Моксифлоксацин (Авелокс)	По 0,4 в/в капельно 1 раз в сутки
«Респираторные» фторхинолоны III поколения	
Левофлоксацин (Лефлобакт)	По 0,5 в/в капельно 2 раза в сутки
Защищенные аминопенициллины	
Амоксициллин + клавулановая кислота (аугментин)	По 1000 мг + 200 мг в/в капельно 3 раза в сутки
Ампициллин + сульбактам (сультасин)	По 1,5 в/в капельно 3 раза в сутки
Макролиды	
Азитромицин (сумамед)	По 0,5 в/в капельно 1 раз в сутки

Всем пациентам в ОРиИТ/ПРиИТ проводилась респираторная поддержка одним из трех методов: ингаляции увлажненным кислородом, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких. Неэффективность одного из методов респираторной поддержки являлось основанием для перехода к другому методу (табл. 31).

Ингаляции увлажненным кислородом назначали 11 (11,4%) пациентов, положительной динамикой считали повышение сатурации кислорода капиллярной крови на 2 и более процентов. Средняя продолжительность ингаляции увлажненного кислорода составляла 4,0 ± 0,33 суток.

Таблица 30

Оценка тяжести состояния пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРиИТ/ПРиИТ по шкале CRB-65, баллы

Показатели	Больные (n = 96)	Баллы
Нарушение сознания, обусловленное пневмонией	96	1
ЧДД ≥ 30/мин	96	1
Снижение систолического артериального давления < 90 мм рт.ст. или диастолического ≤ 60 мм рт.ст.	96	1
Возраст больного ≥ 65 лет	10	1
Среднее значение (M ± m)	3,1 ± 0,11 балла	

Таблица 31

Частота применения респираторной поддержки при тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппом A(H1N1)pdm09 (n = 96)

Метод	Абс.	%	Средняя продолжительность
Ингаляции увлажненным кислородом	11	11,4	4,0 ± 0,33 суток
Неинвазивная вентиляция легких (НИВЛ)	38	39,6	5,3 ± 1,7 суток
Инвазивная вентиляция легких (ИВЛ)	47	49	6,4 ± 3,5 суток

Неинвазивная вентиляция легких назначалась 38 (39,6%) пациентам, и в среднем составляла 4,0 ± 0,33 суток.

ИВЛ применялась 47 (49%) пациентам, из них 14 (28,5%) пациентов были подключены к аппарату ИВЛ на 4–6 сутки пребывания в ОРиИТ/ПРиИТ.

Перевод на самостоятельное дыхание проводился с учетом SpO_2 более 90%, PaO_2 более 60 мм рт.ст. и ЧДД менее 25 в минуту.

Таким образом, длительность заболевания, превышающая 21 день, была связана с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии и необходимостью ИВЛ и длительной антибактериальной терапией.

Все больные были выписаны из стационара с положительной клинической и рентгенологической динамикой: больные с тяжелой внебольничной пневмонией на 23,7 ± 7,3 день, а больные с нетяжелыми пневмониями – на 14 ± 4,6 день.

На момент выписки при рентгенологическом обследовании полное разрешение инфильтрации наблюдалось у 51 (30,2%) пациента (рис. 16), усиление и деформация легочного рисунка отмечалось у 86 (51%) пациентов, у 32 (18,8%) пациентов, преимущественно в возрасте от 45 лет и старше, диагностирован пневмосклероз (постпневмонические изменения).

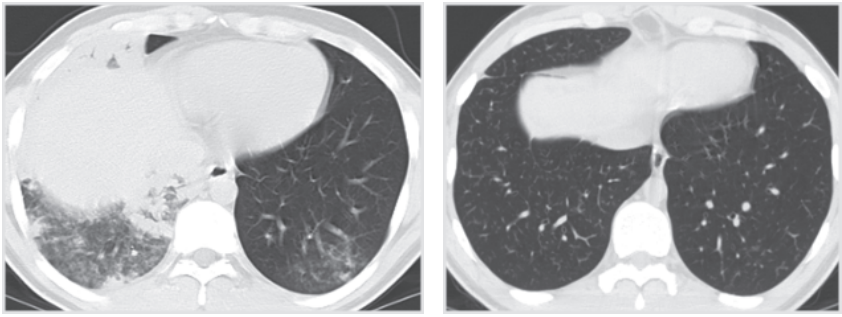


Рис. 16. КТ исследования грудной клетки.
В динамике показано благоприятное течение двусторонней нижнедолевой пневмонии с полным восстановлением нормальной структуры легочной ткани с интервалом в 21 день

Следует отметить, что диффузный пневмосклероз диагностировался после перенесенной тяжелой вирусно-бактериальной пневмонии – 10 (5,8%), а локальный пневмосклероз был выявлен после перенесенной нетяжелой пневмонии – 22 (13%) пациентов.

Для подтверждения выше изложенного приводим клинические примеры внебольничных пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09.

Клинический пример № 1

Больной Р., 76 лет поступил в пульмонологическое отделение КМКБСМП им. Н.С. Карповича 15.01.2010 года с жалобами на: повышение температуры тела до 38,5°С, выраженную слабость, «ломоту в теле», головокружения, приступообразный кашель с небольшим количеством трудноотделяемой мокроты слизистого характера

с прожилками крови, першение в горле, боль в грудной клетке, колющего характера, усиливающаяся при глубоком дыхании, одышку в покое и при незначительной физической нагрузке. Болеет 5 дней, самостоятельно не лечился. Живет один в частном доме, бригаду скорой медицинской помощи вызвали соседи.

Эпидемиологический анамнез: накануне заболевания отмечает фактор переохлаждения, от гриппа не привит, в контакте с больными гриппом не был.

Анамнез жизни: ХОБЛ, ИБС, гипертоническая болезнь 3, риск 4.

Объективно: Состояние средней степени тяжести, сознание ясное, адекватен. Температура тела – 38,1 °С. Кожные покровы бледные, сухие, чистые. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет. Дыхание через нос свободное. В легких жесткое дыхание, мелкопузырчатые влажные хрипы в нижней доле правого легкого, ЧДД – 22 в минуту.

Сердечные тоны приглушены, ритмичные, ЧСС – 92 в минуту, АД – 140/90 мм рт.ст. Патологии со стороны желудочно-кишечного тракта и почек не выявлено.

Менингеальных знаков и очаговой неврологической симптоматики нет.

В течение 3 дней температура держалась в пределах 38,0–38,2 °С. Симптомы интоксикации сохранялись в течение 4 дней пребывания в стационаре; кашель купировались на 8 день от начала лечения.

ОАК при поступлении: гемоглобин – 121 г/л, лекоциты – 15,9×109/л, нейтрофилы: палочкоядерные – 14 %, сегментоядерные – 51 %, эозинофилы – 2 %, лимфоциты – 26 %, моноциты – 10 %, СОЭ – 47 мм/ч.

БАК при поступлении: Глюкоза – 5,0 ммоль/л (N 3,3–5,5 ммоль/л); общий билирубин – 11,4 мкмоль/л (N 8,5–20,5 мкмоль/л); АлТ – 25 (N до 34); АсТ – 33 (N до 31); общий белок – 74 г/л; креатинин – 70 ммоль/л (N 62–115 мкмоль/л); мочевина – 6,2 ммоль/л (N 2,4–6,4 ммоль/л). Коагулограмма: Общий фибриноген – 3,8 г/л (N 2–4 г/л); протромбиновый индекс 85% (N 85–110%).

Рентгенография органов грудной клетки от 15.01. – в прямой и боковой проекциях определяется снижение прозрачности легочной ткани за счет гомогенной инфильтрации справа в нижней доле. Легочный рисунок усилен. Корни расширены. Тень средостения без

смещения. Заключение: Картина правосторонней нижнедолевой пневмонии (рис. 17), от 26.01. – положительная динамика, инфильтрация в легочной ткани справа исчезла.

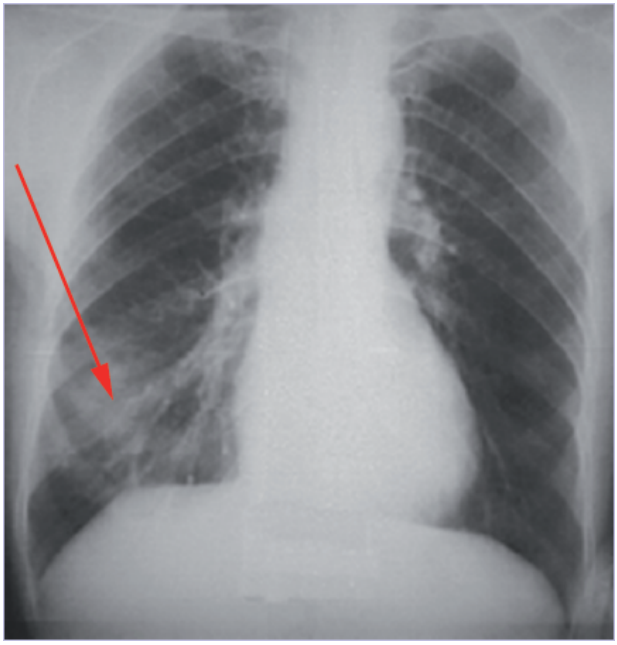


Рис. 17. Рентгенография грудной клетки в прямой проекции. Правосторонняя нижнедолевая пневмония

ЭКГ от 15.01. – синусовый ритм, ЧСС 80 в мин. Отклонение электрической оси влево. Неполная блокада левой ножки пучка Гиса.

Исследование мазка из зева и носа методом ПЦР: обнаружена РНК вируса гриппа A(H1N1)pdm09 от 16.01. 2010 г.

Бактериологическое исследование мокроты от 16.01. – рост Streptococcus pneumoniae 106 КОЕ/мл.

Лечение: противовирусная терапия с первого дня поступления в стационар: осельтамивир (тамифлю) по 150 мг 2 раза в сутки + умифеновир (арбидол) по 400 мг 4 раза в сутки – 10 дней, симптоматическая терапия, антибактериальная терапия с 15.01. – цефтриаксон 2,0 в/в кап № 10.

Диагноз при выписке: Внебольничная пневмония в нижней доле справа, средней степени тяжести. Сопутствующий: Грипп A(H1N1)pdm09.

Сроки стационарного лечения – 14 койко-дней. Больной выписан в удовлетворительном состоянии.

Представленный пример иллюстрирует нетяжелое течение внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1) pdm09 у мужчины старческого возраста с отягощенным преморбидным фоном.

Следующий клинический пример представляет тяжелое течение вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа A(H1N1) pdm09 у женщины трудоспособного (среднего) возраста, с отягощенным преморбидным фоном.

Клинический пример № 2

Больная Д., 49 лет поступила в ПРиИТ инфекционного корпуса КМКБСМП им. Н.С. Карповича 5 декабря 2010 года на 7-й день болезни с жалобами на: одышку, слабость, озноб, «ломоту во всем теле», головную боль, повышение температуры тела до 40,5 °С, которая держится 7-е сутки, потливость, выраженную утомляемость, вялость; выраженный катаральный синдром в виде слизистых выделений из носа, першения в горле, грубого кашля со слизисто-гнойной мокротой, сохраняющегося в течение недели. Самостоятельно лечилась жаропонижающими препаратами (ацетилсалициловая кислота и парацетамол).

Эпидемиологический анамнез: накануне заболевания отмечает фактор переохлаждения, от гриппа не привита.

Анамнез жизни: ожирение II степени, гипертоническая болезнь 3, риск 4.

Объективно: Общее состояние тяжелое, положение больной – лежа на спине, сознание ясное, пациентка адекватна, вялая. Температура тела – 39,5 °С. Кожные покровы влажные, горячие на ощупь, обычной окраски. Цианоз губ. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована, зернистость на задней стенке глотки. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Дыхание через нос затруднено. В легких жесткое дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах легких с обеих сторон, перкуторно отмечается притупление легочного звука, частота дыхания 28 в минуту. SpO_2 – 82 %. Границы сердца не изменены, сердечные тоны приглушенные, ритмичные, ЧСС – 116 в минуту, АД – 155/90 мм рт.ст. Живот мягкий,

безболезненный; печень и селезенка не увеличены. Стул, диурез в норме. Пастозность голеней.

Менингеальных знаков и очаговой неврологической симптоматики нет.

Учитывая тяжелое состояние больной, ей была назначена противовирусная (осельтамивир (тамифлю) 150 мг×2 раза в сутки + арбидол 200 мг 4 раз), антибактериальная терапия– комбинация цефтриаксон 2,0 в/в кап. + азитромицин (сумамед) 0,5 в/в капельно, дезинтоксикационная терапия, ингаляции увлажненным кислородом.

На 2 сутки (07.12.) стационарного лечения, несмотря на проводимую терапию, отмечается ухудшение состояния: больная заторможена, одышка наросла до 32 дыхательных движений в минуту, гипотония до 80/60 мм рт.ст, тахикардия до 113–140 в мин, SpO_2 – 74 % на фоне субфебрильной температуры (37,4 °С). Кожные покровы бледно-розового цвета, акроцианоз. Аускультативно выслушивается ослабленное дыхание с влажными мелкопузырчатыми хрипами по всем легочным полям. В связи с этим было принято решение подключить больную к аппарату ИВЛ, которая проводилась по 15.12.2010 года.

Лихорадка сохранялась 19 дней с момента поступления в стационар, симптомы интоксикации – 23 дня, кашель со слизистой мокротой – 19 дней, редкий сухой кашель сохранялся еще 5 дней (до 29.12).

ОАК при поступлении (05.12): гемоглобин – 142 г/л, эритроциты 3,6×1012/л, лейкоциты – 4,9×109/л, нейтрофилы: палочкоядерные – 17 %, сегментоядерные – 45 %, лимфоциты – 25 %, моноциты – 13 %, тромбоциты – 210×109/л, СОЭ – 42 мм/ч; от 09.12: гемоглобин 124 г/л, эритроциты 3,45×1012/л, цветной показатель 0,86, лейкоциты 23,6×109/л, нейтрофилы: палочкоядерные – 28 %, сегментоядерные – 64 %, лимфоциты 2 %, моноциты 6 %, тромбоциты 403×109/л, СОЭ 56 мм/час.

БАК при поступлении: Глюкоза – 8,7 ммоль/л (N 3,3–5,5 ммоль/л); общий билирубин – 17,1 мкмоль/л (N 8,5–20,5 мкмоль/л); АлТ – 103 (N до 34); АсТ – 324 (N до 31); общий белок – 56 г/л (N 64–83 г/л); креатинин – 10,1 ммоль/л (N 62–115 мкмоль/л); калий – 3,3 ммоль/л (N 3,5–5,5 ммоль/л); натрий – 135 ммоль/л (N 135–145 ммоль/л); кальций – 1,25 ммоль/л (N 2,15–2,5 ммоль/л); СРБ – 60,3 мг/л (N до 5). Коагулограмма: Общий фибриноген – 12,2 г/л (N 2–4 г/л); МНО – 1,2 (N 0,7–1,2); АЧТВ – 28 сек. (N 30–40 сек.); ПТИ – 56,7 % (N 85–110 %).

КОС и газы артериальной крови от 12.12: pH 7,4 (N 7,36–7,42); $paCO_2$ 23,8 мм рт.ст (N 35–45 мм рт.ст.); paO_2 69,7 мм рт.ст. (N 80–108 мм рт.ст.).

КОС и газы артериальной крови от 13.12: pH 7,3; $paCO_2$ 24,9 мм рт.ст; paO_2 81,4.

Рентгенография органов грудной клетки от 05.12. – Правосторонняя субтотальная пневмония. Левостороння нижнедолевая пневмония; 17.12. – Картина с положительной динамикой: пневматизация правого легочного поля улучшилась, сохраняется неоднородное затемнение правого легочного поля, более интенсивное на верхушке легкого, инфильтрация слева не определяется. Синусы свободные. Корень правого легкого широкий, инфильтрирован. Сердце расширено в поперечнике, аорта уплотнена; 27.12. – инфильтрация в легочной ткани исчезла. Рентгенография придаточных пазух носа от 05.12. – пневматизация придаточных пазух носа сохранена.

КТ грудной клетки от 08.12. – На серии компьютерных томограмм – вся верхняя доля легкого представлена зоной однородной консолидации легочной ткани с тонкими видимыми просветами бронхов. В нижних долях определяются неправильной формы разнокалиберные зоны повышенной плотности легочной ткани (от матового стекла до консолидации), в наиболее крупных видны просветы бронхов. Бронхи 1–3 порядка проходимы, не деформированы. Сосудистый рисунок не изменен. Сердечно-сосудистый пучок в пределах конституционно-возрастных параметров. Диафрагма обычно расположена, куполы ее ровные, четкие. Синусы дифференцируются. Клетчатка и лимфоузлы средостения не изменены. Костно-деструктивных изменений в зоне исследования не выявлено.

ЭКГ от 05.12. – Синусовая тахикардия с ЧСС 106 в мин. Нормальное положение электрической оси. Изменения в миокарде.

Диагноз грипп A(H1N1)pdm09 подтвержден методом ПЦР с назального смыва от 05.12. 2010 г.

ОАК от 29.12. – 138 г/л, лейкоциты – 7,0×109/л, нейтрофилы: палочкоядерные – 5%, сегментоядерные – 66%, лимфоциты – 23%, моноциты – 6%, СОЭ – 21 мм/ч.

БАК от 29.12: Глюкоза – 4,3 ммоль/л; общий билирубин – 9,4 мкмоль/л; общий белок – 75,8 г/л; креатинин – 5,7 ммоль/л.

Бактериологическое исследование мокроты от 07.12.2010 г. – рост *Streptococcus pneumoniae* 8×106 КОЕ/мл и *Candida albicans* 1×104 КОЕ/мл.

При микроскопическом исследовании мокроты от 07.02.2010 г. – альвеолярные макрофаги 18–27 в поле зрения, лейкоциты – 60 в поле зрения, эластических волокон – нет, атипичных клеток – нет, эритроциты – 1–3 в поле зрения.

Лечение: противовирусная терапия с первых дней поступления в стационар: осельтамивир (тамифлю) 150 мг×2 раза в сутки – 10 дней, арбидол 200 мг 4 раз – 10 дней, антибактериальная терапия с 5.12 – комбинация цефтриаксон 2,0 в/в кап. + азитромицин (сумамед) 0,5 в/в капельно № 2, с 07.12. смена антибактериальной терапии на цефепим 2,0 в/в капельно 2 раза в сутки + левофлоксацин в/в капельно 0,5×2 раза в сутки № 14, гемотрансфузионная терапия, антикоагулянты, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия.

Диагноз при выписке: Внебольничная двусторонняя субтотальная пневмония, ассоциированная вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, тяжелое течение. Осложнение: ОДН III. ИВЛ с 07.12.2010 г. по 15.12.2010 г. Сопутствующие заболевания: Ожирение II степени, гипертоническая болезнь 3, риск 4.

Сроки стационарного лечения – 37 койко-дней, больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение. Течение внебольничных пневмоний, ассоциированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09 у обследованных нами пациентов характеризовалось острым началом и проявлялось выраженным интоксикационным синдромом и поражением дыхательных путей, степень проявления которых зависела от тяжести заболевания.

В 73% случаях тяжелое течение пневмонии диагностировались у молодых людей, имеющих отягощенный преморбидный фон, среди которого преобладали ожирение и избыточная масса тела (79,1%), что повышало вероятность развития тяжелой внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 в 3 раза.

По данным рентгенологического обследования выявлено, что у пациентов с тяжелыми пневмониями чаще всего диагностировались двусторонние пневмонии (64,6%) с полисегментарным и долевым поражением, в группе пациентов с нетяжелым течением пневмонии, напротив, преобладали односторонние пневмонии (94,5%), с преимущественной локализацией в правом легком (57,5%).

Особенностью гематологических параметров у больных с тяжелым течением пневмонии стало выявление лейкопении у пациентов, поступивших в первые 3 дня от начала заболевания и незначительного лейкоцитоза с тромбоцитопенией при госпитализации позднее 6 дня от начала заболевания.

Изменения биохимических показателей сыворотки крови в группе пациентов с тяжелым течением пневмонии выявили повышение маркеров клеточного повреждения (креатинин, АсТ, КФК), снижение общего белка и повышение СРБ, что расценивается как проявление полиорганной недостаточности на фоне эндогенной интоксикации.

Таким образом, совокупность вышеперечисленных факторов обуславливало тяжелое течение внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 с увеличением периода разрешения инфильтрации (18 ± 0,65 дня) и длительностью госпитализации до 23,7 ± 7,3 дня.

Глава 5. ЗАВИСИМОСТЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ЛИМФОЦИТАХ БОЛЬНЫХ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ НА ФОНЕ ГРИППА С РАЗЛИЧНЫМИ СТЕПЕНЯМИ ТЯЖЕСТИ

Кровь для выделения лимфоцитов из крови обследуемых для проведения биолюминесцентного анализа забиралась из локтевой вены утром, натощак в стерильные флаконы в объеме 20–25 мл, в которые предварительно вносился 2,7 % раствор антикоагулянта ЭДТА на физиологическом растворе NaCl из расчета 1 мл на 9 мл крови. Выделение лимфоцитов из крови производилось по методу A. Bouym (Boyum A., 1968) на градиенте плотности фиколл-верографина [301].

После разведения крови в 1,5 раза физиологическим раствором NaCl она центрифугировалась 2–3 раза по 5–7 минут при 1000 об/мин; затем отделялась плазма, обогащенная лейкоцитами, которая наслаивалась на 2–3 мл раствора фиколл-верографина с плотностью 1,077 г/мл. После центрифугирования в течение 30 мин при 1500 об/мин, кольцо лимфоцитов, осевших на фиколл-верографине, собирали, отмывали ресуспендированием в физрастворе NaCl и центрифугированием при 1000 об/мин. В дальнейшем взвесь лимфоцитов вновь ресуспендировали в физрастворе и подсчитывали концентрацию клеток во взвеси в камере Горяева. При контроле морфологического состава взвесей под микроскопом определялась их чистота, которая подтвеждала, что они на 95–97 % состоят из лимфоцитов. Отделяли в стеклянные флаконы от общей взвеси ее объемы, содержащие 0,5–1 млн клеток и замораживали при –18 °С для хранения и последующего проведения исследований – определения в клетках активности ферментов [301].

Исследование показателей внутриклеточного метаболизма лимфоцитов проводили по методике А.А. Савченко и Л.Н. Сунцовой (Савченко А.А., Сунцова Л.Н., 1989) на биолюминометре «БЛМ-8801», сконструированного в СКТБ «Наука», (г. Красноярск) с бактериальной люциферазой – ферментативной системой НАД(Ф)Н:ФМНоксидоредуктаза-люцифераза, изготовленной из очищенных методами ионообменной хроматографии и гельфильтрации люциферазы

из Photobacteriит leiognathi и оксидоредуктазы из Vibrio fischeri в Институте биофизики СО РАН г. Красноярска [301].

Определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (ГЗФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), НАД- и НАДФ-зависимой малатдегидрогеназ (НАДМДГ, НАДФМДГ), НАД- и НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназ (НАДГДГ, НАДФГДГ), НАД- и НАДФ-зависимой изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ), а также глутатионредуктазы (ГР).

5.1. Показатели активности ферментов в лимфоцитах больных внебольничными пневмониями на фоне гриппа с различными степенями тяжести

Определение активности ферментов производилось в лимфоцитах, выделенных из периферической крови больных пневмониями в течение первых суток после их поступления на стационарное лечение в профильное отделение. Обследованные больные были распределены на 2 группы: внебольничные пневмонии нетяжелого течения (n = 52) и тяжелые внебольничные пневмонии (n = 36). В качестве контрольных использовались показатели практически здоровых мужчин и женщин сопоставимого возраста (Булыгин Г.В., 1999). Статистический анализ полученных результатов позволил установить особенности ферментных показателей, ассоциированных с тяжестью течения заболевания (табл. 32, рис. 18, 19, 20).

При нетяжелых пневмониях на фоне гриппа в лимфоцитах больных определялись достоверные, при сравнении с уровнем контроля, отличия активности всех изученных ферментов; однако изменения энзиматических показателей были разнонаправленными.

Так, два фермента, ассоциированных с гликолизом (Г6ФДГ и ГЗФДГ) у больных этой степени тяжести пневмонии были достоверно более активными, чем в контроле: активность Г6ФДГ была равна соответственно 7,04 ± 0,73 и 2,74 ± 0,31 ($p < 0,001$), а ГЗФДГ – 63,91 ± 10,81 и 0,84 ± 0,16 ($p < 0,001$). В то же время, фермент гликолиза ЛДГ у больных определялся менее активным, чем у обследованных контрольной группы: 0,64 ± 0,17 и 0,84 ± 0,08; соответственно ($p > 0,05$).

Таблица 32

Показатели активности ферментов (мкЕ/10000 кл.) в лимфоцитах больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа

Показатель	Контроль (n = 37)	Нетяжелые пневмонии (n = 52)	Тяжелые пневмонии (n = 36)	Статистическая значимость, p
Г6ФДГ	2,74 ± 0,31	7,04 ± 0,73	2,75 ± 0,35	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,001$
Г3ФДГ	0,84 ± 0,16	63,91 ± 10,81	113,38 ± 14,30	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
ЛДГ	0,84 ± 0,08	0,64 ± 0,17	1,23 ± 0,19	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
НАДИЦДГ	1,95 ± 0,25	0,15 ± 0,03	0,45 ± 0,08	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
НАДФИЦДГ	31,02 ± 2,20	0,05 ± 0,02	0,30 ± 0,05	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
НАДГДГ	0,34 ± 0,06	57,04 ± 8,18	121,42 ± 16,53	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$
НАДФГДГ	0,11 ± 0,02	1,51 ± 0,35	7,51 ± 0,87	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
НАДМДГ	21,62 ± 1,69	75,56 ± 22,75	111,20 ± 8,79	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
НАДФМДГ	0,33 ± 0,07	1,21 ± 0,22	3,72 ± 0,42	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
ГР	1,28 ± 0,30	4,92 ± 0,42	7,87 ± 0,57	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Примечание. Различия по исследуемым показателям рассчитаны с использованием критерия Стьюдента.

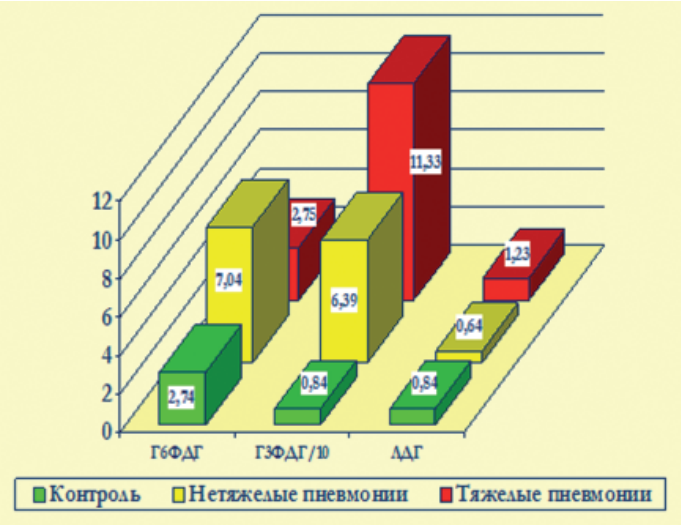


Рис. 18. Показатели активности ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути в лимфоцитах (мкЕ/10 000 клеток) больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа

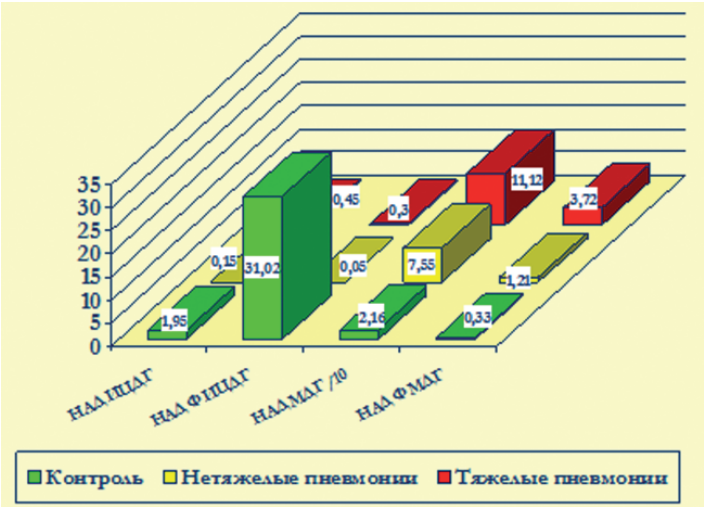


Рис. 19. Активность ферментов ЦТК в лимфоцитах (мкЕ/10 000 клеток) больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа

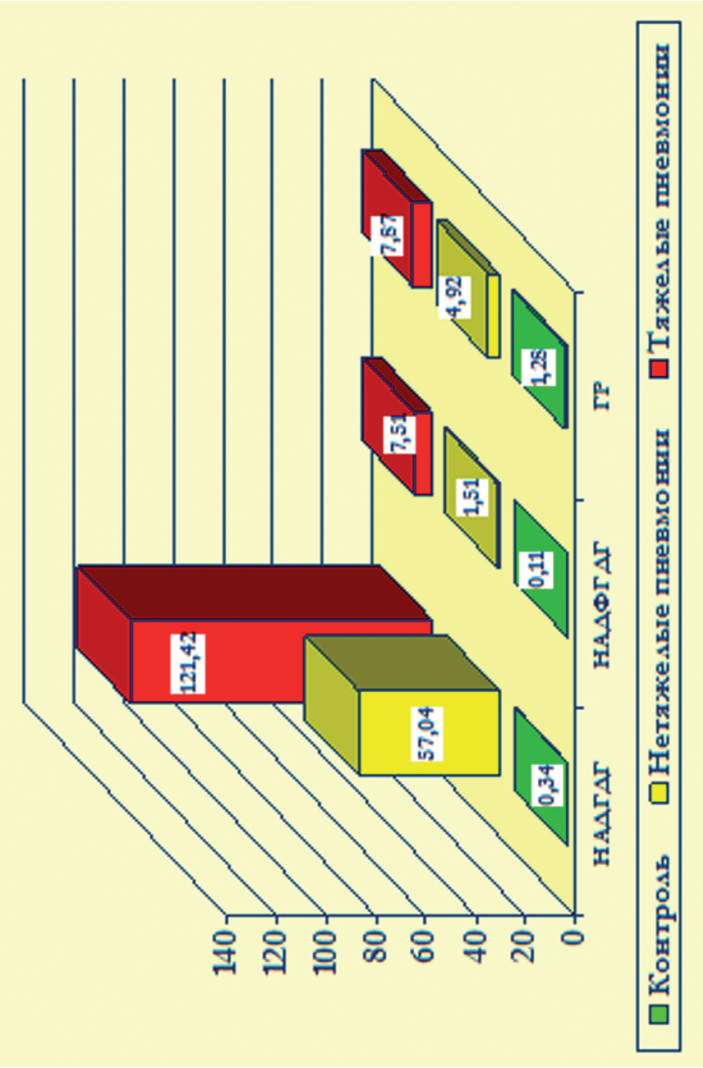


Рис. 20. Активность ферментов, ассоциированных с реакциями ЦТК, и глутатионредуктазы в лимфоцитах (мкЕ/10 000 клеток) больных с внебольничными пневмониями на фоне гриппа

Для ферментов ЦТК и ассоциированных с ним реакций также отмечались разнонаправленные по отношению к уровню контроля изменения. Показатели в лимфоцитах НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, катализирующие реакции начального этапа цикла, у больных были ниже, чем в контроле: первый у больных равен 0,15 ± 0,03 при значении в контроле равном 1,95 ± 0,25 ($p < 0,05$), а для второго эти значения составили соответственно 0,05 ± 0,02 и 31,02 ± 2,20 ($p < 0,001$).

Следующие два фермента, связывающие между собой метаболизм аминокислотного обмена и ЦТК – НАДГДГ и НАДФГДГ – были достоверно более активными у больных со средней степенью тяжести гриппа. Показатели НАДГДГ у больных и здоровых составили соответственно 57,04 ± 8,18 и 0,34 ± 0,06 ($p < 0,001$), а фермента НАДФГДГ – 1,51 ± 0,35 и 0,11 ± 0,02 ($p < 0,05$).

Метаболические реакции заключительного этапа ЦТК, катализируемые НАД- и НАДФ-малатдегидрогеназами, также определялись на более высоком уровне в лимфоцитах больных. Активность НАДМДГ у них была равна 75,56 ± 22,75 (в контрольной группе – 21,62 ± 1,69; $p < 0,05$), а НАДФМДГ – 1,21 ± 0,22 (в контроле – 0,33 ± 0,07; $p < 0,05$) (табл. 32).

Как и для большинства изученных ферментов, для ГР отмечена более высокая активность в группе больных нетяжелых пневмоний: у них она определялась на уровне 4,92 ± 0,42 при величине показателя здоровых, равной 1,28 ± 0,30 ($p < 0,05$).

Оценка энзиматических параметров лимфоцитов больных с тяжелой пневмонией позволила установить следующие особенности внутриклеточного метаболизма лимфоцитов обследованных.

В их лимфоцитах определялись изменения активности ферментов, во многом подобные тем, что были зарегистрированы в предыдущей группе пациентов – с нетяжелой пневмонией. Выше, чем в контроле, были активность ферментов ГЗФДГ ($p < 0,001$), НАДГДГ ($p < 0,001$), НАДФГДГ ($p < 0,05$), НАДМДГ ($p < 0,05$), НАДФМДГ ($p < 0,05$) и ГР ($p < 0,05$). При этом почти все указанные ферментные показатели (за исключением НАДМДГ) с высокой степенью достоверности превышали и свои значения и описанные выше в группе нетяжелых пневмоний. Два из определявшихся изоцитрата – НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ – в этой группе проявляли активность ниже контрольного уровня ($p < 0,05$ и $p < 0,001$, соответственно), однако по сравнению с группой нетяжелых пневмоний их показатели были достоверно выше.

Для двух ферментов, функционально связанных с гликолизом (Г6ФДГ и ЛДГ), в лимфоцитах больных с тяжелой пневмонией установлена иная, чем описанная выше динамика. Показатель активности Г6ФДГ в этой группе пациентов по своей величине не отличался от значения контроля, и при этом он был ниже, чем у больных с нетяжелыми пневмониями ($p < 0,001$). Активность ЛДГ определялась выше, чем в группе нетяжелых пневмоний ($p < 0,05$), но не имела достоверной разницы с уровнем контроля, хотя и несколько превышала его.

Наиболее общим обстоятельством, обращающим на себя внимание при анализе энзиматических показателей лимфоцитов больных группы с тяжелой пневмонией, являлось то, что активность почти всех ферментов была выше, чем при нетяжелой пневмонии. Исключение составлял уровень показателя Г6ФДГ, который был ниже при нетяжелой пневмонии, но, как уже указывалось, выше, не отличался от группы контроля.

Таким образом, результаты исследования позволили установить, что при нетяжелом течении пневмонии на фоне гриппа у пациентов наблюдаются следующие особенности внутриклеточного метаболизма лимфоцитов. У них примерно в 60 раз более активно, чем у здоровых, осуществляется пополнение гликолиза субстратами липидного обмена, что, вероятно, и обеспечивает возможность более интенсивного (в 2,57 раза) оттока субстратов на пентозофосфатный путь; при этом активность реакции, перерабатывающей лактат в пируват, у них несколько ниже.

Интенсивность реакций начального этапа ЦТК в лимфоцитах больных весьма существенно ниже, чем в контроле (НАДИЦДГ в 13 раз,

а НАДФИЦДГ в 620 раз) что, по-видимому, и является причиной необходимости дополнительного привлечения субстратов с аминокислотного обмена через реакции, катализируемые НАД- и НАДФ-глутаматдегидрогеназами (их активность соответственно в 167,76 и 13,73 раз превышает контрольные показатели), для сохранения возможностей цикла по выработке макроэргов. Это, не вполне рациональное использование аминокислот, предназначенных для обеспечения синтетических и пластических потребностей клеток, на их энергетические нужды, должно быть обеспечено более интенсивным их поступлением в лимфоциты извне. Этим можно объяснить повышенный в 3,84 раза показатель ГР, не только поддерживающей

возможности глутатионовой антиоксидантной защиты, активация которой вполне адекватна в условиях патологического процесса с участием иммунокомпетентных клеток, но и осуществляет более активный транспорт в них аминокислот.

Такое компенсаторное восполнение субстратного потока в ЦТК оказывается вполне оправданным с точки зрения поддержки функциональных возможностей лимфоцитов. Реакции заключительного, наиболее эффективного по выработке АТФ, этапа цикла у больных более активны, чем в контроле: показатель НАДМДГ у пациентов с нетяжелой вирусно-бактериальной пневмонией выше, чем в контроле, примерно в 4 раза, а НАДФМДГ – примерно в 3,6 раза. То есть, повышены как выработка АТФ в ЦТК, так и объем его субстратов, подаваемых на гликолиз реакцией малат-пируват. Более же высокое количество последнего является фактором, снижающим активность реакции лактат-пируват, на что указывалось выше.

Несколько иная картина внутриклеточного метаболизма определяется при тяжелом течении внебольничной пневмонии на фоне гриппа.

В лимфоцитах больных этой группы сохраняются во многом подобные закономерности в соотношении величин большинства ферментных показателей с уровнем их контрольных значений (за исключением активности фермента Г6ФДГ). Это позволяет считать, что метаболические механизмы формирования функциональных возможностей лимфоцитов пациентов при пневмонии на фоне гриппе едины, а их особенности связаны со степенью тяжести заболевания. Тяжелая форма пневмонии сопровождается и более выраженной интенсификацией ряда внутриклеточных реакций ЦТК, о чем свидетельствуют более высокие, чем при нетяжелой пневмонией, показатели активности всех ферментов, функционирующих в этом цикле или в ассоциированных с ним реакциях (НАД- и НАДФИЦДГ, НАД- и НАДФГДГ, НАД- и НАДФМДГ), а также ГР. Показатели ЛДГ и ГЗФДГ увеличивались, при этом уровень ГЗФДГ достоверно превышал и уровень контроля. В совокупности с перечисленными выше изменениями активности ферментов ЦТК это свидетельствует о значительной активации энергопродуцирующих процессов в лимфоцитах больных, что обеспечивает более высокие функциональные возможности клеток при формировании иммунного ответа.

Активность же Г6ФДГ, как уже указывалось, не отличалась от контрольной, и была ниже, чем в группе с нетяжелым патологическим процессом. Вероятно, это отсутствие адекватной метаболической реакции в виде более интенсивного снабжения субстратами ПФП, важнейшего для реализации полноценного иммунного ответа на фоне тяжелого течения гриппа, может быть одним из существенных обстоятельств, определяющих условия для развития тяжелого течения пневмонии на фоне гриппа.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили установить наличие значительных изменений внутриклеточного метаболизма лимфоцитов пациентов при внебольничных пневмониях на фоне гриппа. Степень выраженности метаболических реакций на инфекционный процесс зависит не только от наличия заболевания, но и от степени тяжести. Результаты согласуются с известными данными, полученными разными авторами, изучавшими метаболические процессы в лимфоцитах при других инфекционных заболеваниях вирусной этиологии, происходящих одновременно с изменениями параметров иммунограммы пациентов [113, 279, 280].

Информации же о подобных исследованиях при внебольничных пневмониях на фоне гриппа в доступной литературе нами не обнаружено и это позволяет считать полученные результаты приоритетными, раскрывающими метаболические механизмы регуляции иммунных реакций при данной патологии.

5.2. Разработка алгоритма определения риска летального исхода при вирусно-бактериальной пневмонии, ассоциированной вирусом гриппа с использованием стехиометрического моделирования

В настоящее время в медицинских учреждениях отсутствуют алгоритмы и компьютерные системы, позволяющие на основе анализа активности внутриклеточных ферментов определять степень тяжести протекания пневмонии.

Установленные в процессе исследования активности внутриклеточных ферментов: Г6ФДГ, ГЗФДГ, ЛДГ, НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ, НАДГДГ и НАДФГДГ, НАДМДГ и НАДФМДГ, ГР позволили разработать алгоритм индивидуального прогноза возможного развития риска летального исхода при внебольничной пневмонии на фоне

гриппа по величине активности фермента Г6ФДГ с использованием математического моделирования, которое в настоящее время часто применяется в медицине.

Для построения модели использовали энзиматические показатели лимфоцитов, полученные экспериментально от 37 здоровых людей (контроль) и 33 больных с диагнозом «Вирусно-бактериальная пневмония, ассоциированная вирусом гриппа» (нетяжелое течение – 12 больных, тяжелое течение – 21 больной) в возрасте от 18 до 42 лет.

Метод баланса стационарных метаболических потоков

Для описания метаболических процессов в клетке наиболее часто используют методы стехиометрического моделирования, одним из которых является метод баланса стационарных метаболических потоков [133]. Данный подход к моделированию требует наименьшего количества начальной информации (знание стехиометрии исследуемой системы и точное значение (или диапазон изменений) хотя бы одного метаболического потока). Указанный метод позволяет вычислять величины метаболических потоков в клетке, которые являются неизвестными в модели. По соотношениям величин потоков можно определять направление метаболизма.

В основе стехиометрического моделирования лежит метод линейного программирования [133]. Полагают, что клетка очень быстро достигает стационарного состояния, т.е. концентрации клеточных метаболитов не изменяются с течением времени [133]. Поскольку в метаболической системе количество биохимических реакций много больше, чем число метаболитов, то необходимо ввести дополнительные ограничения на метаболические потоки, обусловленные или термодинамикой биохимических реакций, или экспериментальными данными.

Стехиометрическую модель строили на основе биохимических реакций, протекающих в лимфоците. В модель были включены гликолиз, цикл Кребса, жировой обмен, обмен аминокислот, пентозофосфатный путь.

Вычисление внутриклеточных потоков производили по алгоритму, описанному Kauffman K.J. и Raman K. [391, 419]. Скорость изменения концентрации клеточных метаболитов может быть

представлена в виде произведения стехиометрической матрицы S на вектор величин метаболических потоков:

$$\frac{dx}{dt} = \mathbf{S} \cdot \mathbf{v}, \qquad (1)$$

где каждый элемент x_i вектора $\boldsymbol{x}$ является концентрацией внутриклеточного метаболита i, **S** является стехиометрической матрицей, где каждый элемент s_{ij} является коэффициентом метаболита i в реакции j, а элемент v_j вектора **v** является скоростью реакции j.

Метаболиты, для которых построена стехиометрическая модель, представлены в табл. 33.

Таблица 33

Метаболиты

№ п/п	Метаболиты
1	2
1.	Глюкоза
2.	Глюкозо-6-фосфат
3.	Фруктозо-6-фосфат
4.	Фруктозо1-6-бифосфат
5.	Глицеральдегидфосфат
6.	1,3-бифосфоглицелат
7.	3-фосфоглицерат
8.	Фосфоэнолпируват
9.	Пируват
10.	Лактат
11.	Оксалоацетат
12.	Ацетил-КоА
13.	Цитрат
14.	Изоцитрат
15.	а-кетоглутарат
16.	Сакцинил-КоА
17.	Сукцинат

Окончание табл. 33

1	2
18.	Фумарат
19.	Малат
20.	Окисленный глутамат
21.	Восстановленный глутамат
22.	Глутамат
23.	O_2
24.	CO_2
25.	АТФ
26.	НАДН
27.	$ФАДН_2$
28.	НАДФН
29.	Жирные кислоты
30.	Триацилглицериды

Полагали, что все концентрации всех метаболитов находятся в квазистационарном состоянии (изменение концентрации метаболитов является более быстрым процессом по сравнению с изменениями внешних условий), поэтому (1) можно переписать в виде

$$\mathbf{S}\cdot\mathbf{v} = 0. \qquad (2)$$

В построенной метаболической сети метаболических потоков больше, чем метаболитов (40 метаболических потока и 30 метаболитов). Это означает, что система сильно недоопределена. Доопределить систему можно путем введения дополнительных ограничений на величины метаболических потоков $v_j^{\min} \le v_j \le v_j^{\max}$, которые определяются исходя из термодинамики процесса или из экспериментальных данных. В нашем случае систему доопределяли путем введения ограничений на потоки, катализируемые ферментами ГЗФДГ, ЛДГ, НАДИЦДГ, НАДФИЦДГ, НАДГДГ, НАДФГДГ, НАДМДГ, НАДФМДГ.

Таким образом, задача вычисления неизвестных метаболических потоков сводится к решению задачи оптимизации, для формулирования

которой необходимо определить целевую функцию, которую необходимо или максимизировать, или минимизировать.

Целевая функция Z, которая может быть записана:

$$Z = \mathbf{c}^T \cdot \mathbf{v}, \tag{3}$$

где Z является целевой функцией; с – вектор, каждый элемент которого c_j определяет коэффициент или вес для каждого потока v_j из $\mathbf{v}$.

В главе 7.1 показано, что течение внебольничной пневмонии зависит от величины активности Г6ФДГ. Этот фермент отражает интенсивность реакций в пентозофосфатном пути и степень того, с какой интенсивностью лимфоциты могут осуществлять синтетические, пластические и пролиферативные процессы. Поэтому сумма реакций пентозофосфатного цикла, где образуется клеточный НАДФН, может быть выбрана в качестве целевой функции.

Кроме того, в критических состояниях, таких, как развитие пневмонии, в лимфоцитах происходит увеличение интенсивности реакций цикла Кребса и в частности возрастает активность фермента сукцинатдигидрогеназы. Цикл Кребса обеспечивает цепь переноса электронов макроэргическими соединениями, необходимыми для производства АТФ. Поэтому активность указанного фермента может быть выбрана в качестве целевой функции.

При определении величин метаболических потоков указанные особенности функционирования лимфоцитов могут быть учтены при формулировке задачи многокритериального программирования с максимизацией суммы реакций пентозофосфатного цикла, где образуется клеточный НАДФН и величины активности сукцинатдигидрогеназы. Для решения поставленной задачи в работе использовали метод ε-ограничений [425], который максимизирует основную целевую функцию при ограничениях, накладываемых на дополнительную целевую функцию. Здесь в качестве основной целевой функции использовали величину активности сукцинатдигидрогеназы, а в качестве дополнительной – суммы реакций пентозофосфатного цикла.

Многокритериальную оптимизационную задачу решали отдельно для каждой экспериментальной группы.

Распределение метаболических потоков в лимфоците для контрольной группы и для групп больных внебольничными пневмониями на фоне гриппа нетяжелого и тяжелого течения представлено на рис. 21. Из результатов стехиометрического моделирования

видно, что величины активности Г6ФДГ, указывающей на течение внебольничной пневмонии (поток 33), в контрольной группе и в группе больных с тяжелым течением пневмонии схожи, и ниже, чем у больных с нетяжелым течением пневмонии.

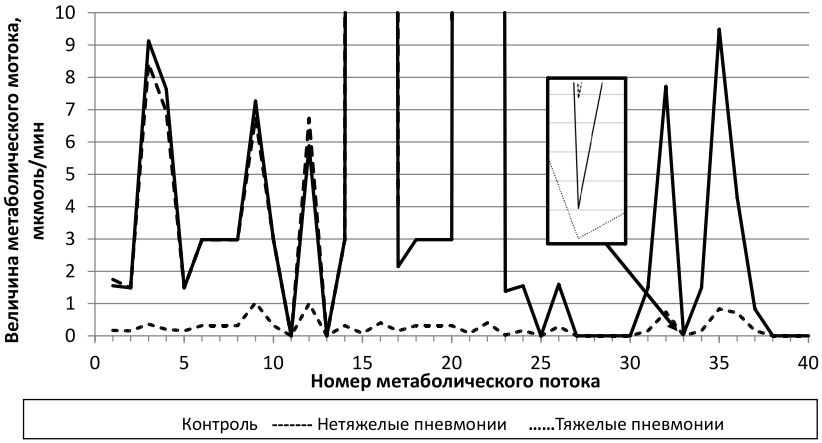


Рис. 21. Распределение метаболических потоков в лимфоците для контрольной группы (n = 37), для больных с нетяжелой вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа (n = 12), для больных с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной вирусом гриппа (n = 21)

Алгоритм определения степени тяжести инфекционного заболевания с использованием стехиометрической модели можно описать поэтапно:

1. Калибровка стехиометрической модели по известным данным активностей метаболических ферментов для каждой экспериментальной группы. Входными данными для модели на этапе калибровки являются активности ферментов для каждой группы, а на выходе получают значения концентраций глюкозы, лактата, парциальных давлений кислорода и углекислого газа. В процессе калибровки устанавливается соответствие между активностью внутриклеточных ферментов и концентрациями глюкозы, лактата, парциальными давлениями кислорода и углекислого газа в крови для каждого состояния.

2. После калибровки, входные и выходные данные модели меняются местами. Теперь на вход подаются значения концентраций глюкозы, лактата, парциальных давлений кислорода и углекислого газа, полученных у пациента. Модель вычисляет распределение метаболических потоков согласно построенной стехиометрической матрице, и выдает значение активности Г6ФДГ, которая и указывает на течение внебольничной пневмонии на фоне гриппа (рис. 22).

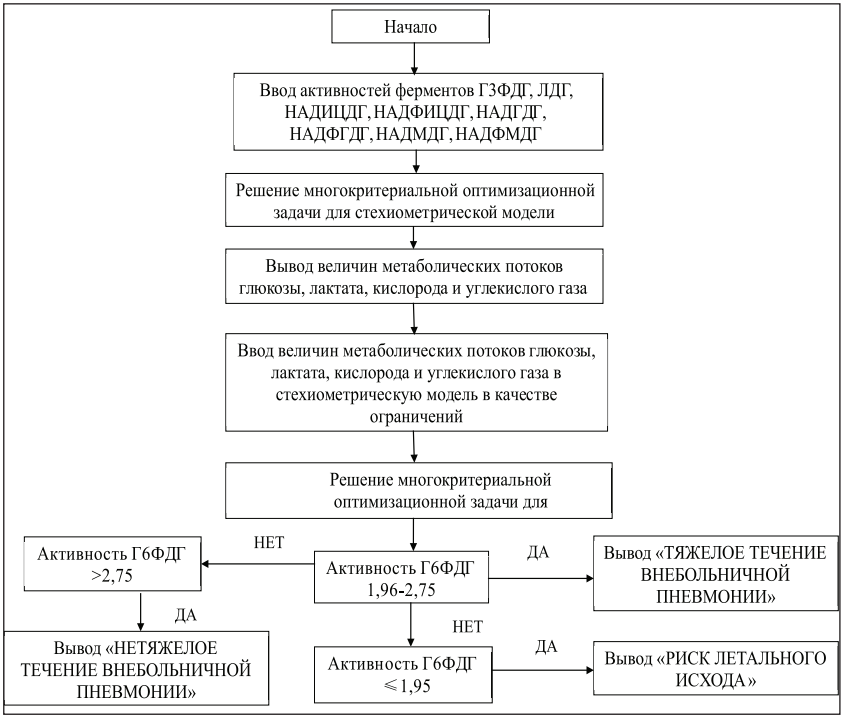


Рис. 22. Алгоритм определения степени тяжести течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа с использованием стехиометрического моделирования

Откалибровав модель единожды на данных, полученных для конкретного вида клеток иммунной системы можно использовать ее для определения течения внебольничной пневмонии.

В табл. 34 представлены результаты обследования 21 пациента, поступивших в инфекционное отделение КМКБСМП имени Н.С. Карповича г. Красноярска с тяжелым течением внебольничной пневмонии на фоне гриппа. На 3–5-е сутки госпитализации у 9 из них наступил летальный исход (№ 13–21), у 12 пациентов (№ 1–12) – летального исхода не было.

Таблица 34

Показатели активности Г6ФДГ в лимфоцитах периферической крови больных и совпадение их диагнозов с прогнозом развития летального исхода

№ п/п	Активность Г6ФДГ	Прогноз развития летального исхода	Развитие летального исхода	Совпадение прогноза с развитием летального исхода
1	2	3	4	5
1.	2,75	Не будет	Нет	+
2.	2,43	Не будет	Нет	+
3.	2,64	Не будет	Нет	+
4.	**1,46**	**Должен быть**	**Нет**	–
5.	**1,12**	**Должен быть**	**Нет**	–
6.	2,57	Не будет	Нет	+
7.	2,52	Не будет	Нет	+
8.	2,68	Не будет	Нет	+
9.	2,27	Не будет	Нет	+
10.	2,43	Не будет	Нет	+
11.	2,15	Не будет	Нет	+
12.	**1,31**	**Должен быть**	**Нет**	–
13.	0,77	Должен быть	Есть	+
14.	1,08	Должен быть	Есть	+
15.	0,62	Должен быть	Есть	+
16.	1,17	Должен быть	Есть	+
17.	0,95	Должен быть	Есть	+

Окончание табл. 34

1	2	3	4	5
18.	1,14	Должен быть	Есть	+
19.	1,74	Должен быть	Есть	+
20.	0,87	Должен быть	Есть	+
21.	1,09	Должен быть	Есть	+
Совпадение прогноза:				**85,71 %**

По результатам определения активности Г6ФДГ у трех пациентов (в табл. 51 № 4, 5, 12) прогнозировали развитие летального исхода, так как показатель активности фермента был ниже критического значения (1,95 мкЕ/10 000 клеток), однако этого не произошло.

Достоверность предлагаемого способа прогноза тяжелого течения вирусно-бактериальной пневмонии составляет 85,71 %.

Таким образом, стехиометрическая модель построена с учетом метаболических особенностей лимфоцита, что позволяет включать в модель метаболиты, легко измеряемые в клинике, такие как глюкоза, лактат, кислород и углекислый газ. Преимущества предлагаемого алгоритма заключаются в том, что при условии снижения активности Г6ФДГ ниже 1,95 мкЕ/10 000 клеток делают заключение о возможном развитии у больного с вирусно-бактериальной пневмонией летального исхода с достоверностью до 85,71 %.

Разработанный алгоритм может стать еще одним методом оценки тяжелого течения вирусно-бактериальной пневмонии с прогнозом развития летального исхода, что позволит своевременно разработать адекватную схему лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения риска развития летального исхода при внебольничной пневмонии на фоне гриппа рекомендуется использовать стехиометрическую модель с учетом метаболических особенностей лимфоцита, которая позволяет включать в модель метаболиты, легко измеряемые в клинике, такие как глюкоза, лактат, кислород и углекислый газ. Быстрый прогноз определения риска летального исхода позволяет разработать адекватную схему лечения.

2. С целью предупреждения развития тяжелого течения пневмонии больным гриппом с отягощенным преморбидным фоном (метаболический синдром, гипертоническая болезнь, ХОБЛ) необходимо в первые 48 часов назначать противовирусные препараты из группы ингибиторов нейраминидазы, а кроме этого определять SpO_2, уровень СРБ, креатинина, АсТ, КФК и белковых фракций.

3. С целью прогноза развития бактериальных осложнений у больных гриппом рекомендуется использовать показатель активности фермента НАДФ-зависимой глутаматдегидрогеназы в лимфоцитах периферической крови больного. При величине показателя НАДФГДГ выше 2,89 мкЕ/10 000 клеток с достоверностью до 92,31 % прогнозируется развитие осложнений через 3–5 дней после поступления в стационар.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление
АсТ – аспартатаминотрансфераза
АлТ – аланинаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
БА – Бронхиальная астма
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГР – глутатионредуктаза
ГЗФДГ – глицерол-3-фосфатдегидрогеназа
Г6ФДГ – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ДАП – диффузное альвеолярное повреждение
ДВСК – диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИКК – иммунокомпетентные клетки
ИМТ – индекс массы тела
Ig A, M, G – иммуноглобулины A, M, G
ИС – иммунная система
ИФА – имуноферментный анализ
ИФН – интерферон
КТ – компьютерная томография
КФК – креатинфосфокиназа
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
лф. – лимфоциты
МНО – международное нормализованное отношение
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота
НАД – никотинамидадениндинуклеотид
НАДМДГ – НАД-зависимая малатдегидрогеназа
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НАДФГДГ – НАДФ-зависимая глутаматдегидрогеназа
НАДФИЦДГ – НАДФ-зависимая изоцитратдегидрогеназа

НАДФМДГ – НАДФ-зависимая малатдегидрогеназа
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПФП – пентозофосфатный путь
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОПН – острая почечная недостаточность
ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРЗ – острые респираторные заболевания
PaO_2 – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
ПЦР – полимеразная ценпная реакция
РТГА – реакция торможения гемагглютинации
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
SpO_2 – сатурация кислорода капиллярной крови
СХУ – синдром хронической усталости
ТАГ – триацилглицериды
ФЛ – фосфолипиды
ФХ – фосфатидилхолин
ФЭА – фосфатидилэтаноламин
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХОЛ – холестерин
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЧДД – частота дыхательных движений
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС – центральная нервная система
ЦТК – цикл трикарбоновых кислот (цикл Кребса)
ЭКГ – электрокардиограмма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа A/H1N1 [Текст] / С.Н. Авдеев // Пульмонология. – 2010. – Прил. «Грипп A/H1N1: уроки пандемии». – С. 32-46.

2. Авдеев, С.Н. Тяжелые формы пандемического гриппа A/H1N1 2009 [Текст] / С.Н. Авдеев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2010. – № 4. – С. 1-10.

3. Алексеев, А.М. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа A(H1N1), осложненного пневмонией [Текст] / А.М. Алексеев, О.В. Шупинский, К.Н. Храпов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т.6, № 6. – С. 35-39.

4. Андрейчиков, А.В. Детерминированность метаболического иммунодефицита при аномалиях положения почек: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16 [Текст] / Андрейчиков Александр Владимирович. – Томск, 2003. – 202 с.

5. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике [Текст] / Под ред. А.Г. Чучалина [и др.]. – М.: Атмосфера, 2014. – 45 с.

6. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика [Текст] / Под редакцией акад. РАМН проф. О.И. Киселева, д-ра мед. наук Л.М. Цыбаловой, акад. РАМН проф. В.И. Покровского. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. – 496 с.

7. Запольских, А.М. Особенности эпидемиологии и профилактики пандемического гриппа в условиях мегаполиса: дис. ... канд. мед наук: 14.02.02 [Текст] / Запольских Анна Михайловна. – Москва, 2014. – 213 с.

8. Зарубаев, В.В. Использование индукторов апоптоза в терапии экспериментальной гриппозной инфекции и предотвращение хронических постгриппозных поражений легких [Текст] / В.В. Зарубаев // Цитология. – 2014. – Т. 56, № 3. – С. 241-247.

9. Использование прогностических математических моделей для выявления больных туберкулезом легких [Текст] / А.Н. Наркевич,

К.А. Виноградов, Н.М. Корецкая, А.А. Наркевич // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – Т. 91, № 9. – С. 44-45.

10. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа, утвержденные Министерством здравоохранения РФ. – Москва, М.: Издательство. – 2016. – 29 с.

11. Организация медицинской помощи при внебольничных пневмониях, связанных с эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом и ОРВИ: метод. рекомендации для врачей / И.П. Артюхов, И.В. Демко, Е.Е. Корчагин [и др.]; под.ред. А.Г. Чучалина. М-во здравоохранения Краснояр. края, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. – М., 2016. – 108 с.

12. Особенности современного гриппа [Текст] / Н.А. Малышев, М.В. Базарова, Г.Н. Кареткина [и др.] // Туберкулез и социально-значимые забоевания. – 2014. – № 4. – С. 43-51.

13. Показатели воспалительных реакций, гемостаза и эндотелиоза при тяжелой пневмонии в зависимости от исходов заболевания и их сопряжение [Текст] / А.П. Момот, И.В. Балацкая, Т.И. Мартыненко и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – С. 344.

14. Пульмонология: национальное руководство [Текст] / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2014. – 800 с.

15. Романова, Е.Н. Пневмонии у больных гриппом A/H1N1/09: клинико-патогенетические закономерности и исходы: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 [Текст] / Романова Елена Николаевна. – Чита, 2014. – 314 с.

16. Савченко, А.А. Высокочувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови человека биолюминесцентным методом [Текст] / А.А. Савченко, Л.Н. Сунцова // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 23-25.

17. Савченко, А.А. Метаболические особенности лимфоцитов крови у людей с нарушениями иммунореактивности, проживающих в разных климато-географических условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук [Текст] / А.А. Савченко. – Томск, 1996. – 30 с.

18. Савченко, А.А. Основы клинической иммунометаболомики [Текст] / А.А. Савченко, А.Г. Борисов. – Новосибирск: Наука, 2012. – 263 с.

19. Савченко, А.А. Содержание АТФ и активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах при иммунодефицитассоциированных заболеваниях у пришлых жителей Эвенкии [Текст] / А.А. Савченко, С.В. Смирнова, А.Г. Борисов // Бюлл. СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 3. – С. 33-38.

20. Симаненков, В.И. Внебольничная пневмония [Текст] / В.И. Симаненков, Е.А. Лутаенко // Лечащий врач. – 2014. – № 11. – С. 112–114.

21. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа [Текст] / А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, А.Л. Черняев [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 5. – С. 11–19.

22. Фесенко, О.В. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза [Текст] / О.В. Фесенко, А.И. Синопальников // Практическая пульмонология. – 2014. – № 2. – С. 56-59.

23. Харитонов, М.А. Пневмонии [Текст] / М.А. Харитонов, В.А. Андреев, Т.И. Оболенская // Медицинская лабораторная диагностика: программы и алгоритмы. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2014. – Гл. 15. – С. 430–458.

24. Чаванина, С.А. Клинико-патогенетические закономерности течения внебольничных пневмоний в период эпидемии гриппа А А/H1N1/09 у детей: дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 [Текст] / Чаванина Светлана Александровна. – Хабаровск, 2014. – 142 с.

25. Чучалин, А.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых [Электронный ресурс] / А.Г. Чучалин // Российское респираторное общество. – 2014. – Режим доступа: http://www.pulmonology.ru/publications/guide.php.

26. Чучалин А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века [Текст] / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 133-142.

27. Чучалин, А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века [Текст] / А.Г. Чучалин // Терапевтич. архив. – 2016. – Т. 88, № 3. – С. 4-12.

28. Эпидемический сезон 2013–2014 гг. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия гриппа [Текст] / Л.В. Колобухина, Е.И. Бурцева, М.Ю. Щелканов [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 52-59.

29. A case of severe ARDS caused by novel swine-origin influenza (A/H1N1pdm) virus: a successful treatment with direct hemoperfusion with polymyxin B-immobilized fiber [Text] / T. Yokoyama [et al.] // J. Clin. Apher. – 2010. – Vol. 25 (6). – P. 350-353.

30. A Complicated Message: Identification of a Novel PB1-Related Protein Translated from Influenza A Virus Segment 2 mRNA [Text] / H.M. Wise, A. Foeglein, J. Sun [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83, № 16. – P. 8021-8031.

31. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A(H1N1) [Text] / J.K. Louie, M. Acosta, M.C. Samuel [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2011. – Vol. 52, N 3. – P. 301–312.

32. Adeola, O.A. Detection of pandemic strain of influenza virus (A/H1N1/pdm09) in pigs, West Africa: implications and considerations for prevention of future influenza pandemics at the source [Электронный ресурс] / O.A. Adeola, B.O. Olugasa, B.O. Emikpe // Infect Ecol Epidemiol. – 2015. – 5: 30227. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.3402/iee.v5.30227.

33. Agarwal, P.P. Chest radiographic and CT finings in novel swine-origin influenza A (HlNl) virus [Text] / P.P. Agarwal, S. Sinti, E.A. Kazerooni // Am. J. Roentgenol. – 2009. – P. 1488-1493.

34. Allen, S.J. Chemokine: receptorstructure, interactions, andantagonism [Text] / S.J. Allen, S.E. Crown, T.M. Handel // Annu Rev Immunol. – 2007. – Vol. 25. – P. 787-820.

35. Almansa, R. Immunopathogenesis of 2009 pandemic influenza [Text] / R. Almansa, J.F. Bermejo-Martin, R.O. De Lejarazu Leonardo // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2012. – Vol. 30, Suppl. 4. – P. 18-24.

36. Altered receptor specificity and cell tropism of D222G hemagglutinin mutants isolated from fatal cases of pandemic A(H1N1)2009 influenza virus / Y. Liu et al. // Journal of Virology. 2010. – V.84, № 22. – P. 12069-12074.

37. An under-recognized influenza epidemic identified by rapid infiuenza testing, Southern Spi Lanka, 2013 [Text] / L.G. Tillekeratne, T. Qstybe, C.K. [et al.] // Bodinayake American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. – 2015. – T. 92, № 5. – P. 1023-1029.

38. Bedford, T. Global circulation patterns of seasonal influenza viruses vary with antigenic drift [Text] / T. Bedford, S. Riley, I.G. Barr // Nature. – 2015. – 523 (7559). – P. 217-220.

39. Benes, J. Scoring systems to evaluate prognosis of community-acquired pneumonias [Text] / J. Benes, O. Dzupova, Z. Blechova [et al.] // Vnitr. Lek. – 2012. – Vol. 58, № 5. – P. 357-364.

40. Blood biomarkers for personalized treatment and patient management decisions in community-acquired pneumonia [Text] / P. Schuetz, A. Litke, W.C. Albrich [et al.] // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 26, № 2. – P. 159-167.

41. Boyum, A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow [Text] / A. Boyum // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1968. – Vol. 21, № 1. – P. 90-109.

42. Brockwell-Staats C. Diversity of influenza viruses in swine and the emergence of a novel human pandemic influenza A(H1N1) [Text] / C. Brockwell-Staats, R.G. Webster, R.J. Webby // Influenza Respir. Vir. – 2009. – Vol. 3. – P. 207-213.

43. CD8+ T cell immunity to 2009 pandemic and seasonal H1N1 influenza viruses [Text] / K. Scheible [et al.] // Vaccine. – 2011. – Vol. 29 (11). – P. 2159-2168.

44. CDC, 2009. Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections in Three Pregnant Women – United States, April-May 2009. Centers for Disease Control and Prevention (US) [Text] // MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2009: 58 (18). P. 497–500. Situation Update, 8 January 2014.

45. Can an etiologic agent be identified in adults who are hospitalized for community-acquired pneumonia: results of a one-year study [Text] / D.M. Musher, I.L. Roig, G. Cazares [et al.] // J. Infect. – 2013. – Vol. 67. – P. 11-18.

46. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza [Text] / S. Sridhar [et al.] // Nature Medicine. – 2013. – Vol. 19. – P. 1305-1312.

47. Chakrabarti, A.K. An insight into the PB1F2 protein and its multifunctional role in enhancing the pathogenicity of the influenza A viruses [Text] / A.K. Chakrabarti, G. Pasricha // J. Virol. – 2013. – Vol. 440 (2). – P. 97-104.

48. Characterization of an enhanced antigenic change in the pandemic 2009 H1N1 influenza virus haemagglutinin [Text] / B. García-Barreno [et al.] // J. Gen. Virol. – 2014. –Vol. 95. – P. 1033-1042.

49. Characterization of the human CD8+ T cell response following infection with 2009 pandemic influenza H1N1 virus [Text] / M.L. Hillaire [et al.] // J. Virol. – 2011. – Vol. 85 (22). – P. 12057-12061.

50. Chen, J. The immunobiology of SARS [Text] / J. Chen, K. Subbarao // Annu RevImmunol. – 2007. – Vol.25. – P. 443-472.

51. Choby, B.A. Respiratory infections: community-acquired pneumonia [Text] / B.A. Choby, P. Hunter // F.P. Essent. – 2015. – Vol. 429. – P. 11-21.

52. Clinical and Epidemiologic Characteristics of Hospitalized Patients with 2009 H1N1 Influenza Infection [Text] / S. Nayman Alpat, G. Usluer, I. Ozgunes [et al.] // Influenza Res Treat. – 2012. – Vol. 23. – P. 1-5.

53. Clinical and virological factors associated with viremia in pandemic influenza A/H1N1/2009 virus infection [Text] / H. Tse [et al.] // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6 – P. e22534.

54. Clinical aspects and cytokine response in severe H1N1 influenza A virus infection [Text] / N. Hagau [et al.] // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 14 (6). – P. 203.

55. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A/H1N1/ virus infection [Text] / E. Bautista [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1708-1719.

56. Clinical features of cases of influenza A (H1N1)v in Osaka prefecture, Japan, May 2009 [Text] / N. Komiya, Y. Gu, H. Kamiya [et al.] // Euro Surveill. – 2009. – Vol. 14, № 29. – P. 19272.

57. Combined glucose-6-phosphate dehydrogenase and glucosephosphate isomerase deficiency can alter clinical outcome [Text] / J.L. Clarke, T.I. Vulliamy, D. Roper [et al.] // Blood Cells Mol. Dis. – 2003. – Vol. 30, № 3. – P. 258-263.

58. Community-acquired pneumonia due to pandemic A (H1N1)2009 influenza virus methicillin resistant staphylococcus aureus co-infection [Text] / R.J. Murray [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5(1). – P. 8705.

59. Community-acquired pneumonia during the first post-pandemic influenza season: a prospective, multicentre cohort study [Text] / D. Viasus, C. Marinescu, A. Villoslada [et al.] // J. Infect. – 2013. – Vol. 67, № 3. – P. 185-193.

60. Complex formation between malate dehydrogenase and isocitrate dehydrogenase from Bacillus subtilis is regulated by tricarboxylic

acid cycle metabolites [Text] / M. Bartholomae, F.M. Meyer, F.M. Commichau [et al.] // FEBS J. – 2014. – № 281(4). – P. 1132–1143.

61. Control of coronavirus infection through plasmacytoid dendritic-cell-derived type I interferon [Text] / L. Cervantes-Barragan, R. Zust, F. Weber [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 3. – P. 1131-1137.

62. Cross-reactive CD8+ T-cell immunity between the pandemic H1N1-2009 and H1N1-1918 influenza A viruses [Text] / S. Gras [et al.] // PNAS. – 2010. – Vol. 107 (28). – P. 12599-12604.

63. Cunha, B.A. Swine influenza (H1N1) pneumonia: clinical considerations [Text] / B.A. Cunha // Infect Dis. Clin. N. Am. – 2010. – № 24. – P. 203-228.

64. Cytokine and chemokine profiles in lung tissues from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1): role of the host immune response in pathogenesis [Text] / Gao R. [et al.] // Am. J. Pathol. – 2013. – Vol. 183. – P. 1258-1268.

65. DeBerardinis, R.J. Cellular metabolism and disease: what do metabolic outliers teach us? [Text] / R.J. DeBerardinis, C.B. Thompson // Cell. – 2012. – Vol. 148, № 6. – P. 1132-1144.

66. De Soli, P. Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to assess oxygen-dependent microbial activity of granulocytes [Text] / P. De Soli, S. Lippa, G. Lixxarru // J. Clin. Lab. Autom. – 1983. – Vol. 3. – P. 391-400.

67. Dynamic variations in the peripheral blood lymphocyte subgroups of patients with 2009 pandemic H1N1 swine-origin influenza A virus infection [Text] / Xichao Guo, Yu Chen, Xuefen Li, Haishen Kong [et al.] // J. Virol. – 2011. – Vol. 8. – P. 1-6.

68. ECDC. Influenza in Europe. Season 2015-2016. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/PublishingImages/influenza-end-of-season-2015-16.jpg.

69. Effects of adjuvants on the safety and immunogenicity of an avian influenza H5N1 vaccine in adults [Text] / D.I. Bernstein, K.M. Edwards, C.L. Dekker [et al.] // J. Infect Dis. – 2008. – Vol. 197, № 5. – P. 667-675.

70. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans [Text] / Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team; F.S. Dawood, S. Jain, L. Finelli [et al.] // N Engl J Med. – 2009. –Vol. 360, № 25. – P. 2605-2615.

71. Enhanced epidemiological surveillance of influenza A (H1N1)v in Italy [Text] / C. Rizzo, S. Declich, A. Bella [et al.] // Euro Surveill. – 2009. – Vol.14, № 27. – P. 19266.

72. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection [Text] / J.R. Teijaro [et al.] // Cell. – 2011. – Vol. 146. – P. 980-991.

73. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis byrespiratory syncytial virus [Text] / A.E. Alvarez, F.A. Marson, C.S. Bertuzzo [et al.] // J. Pediatr. (Rio J). – 2013. – Vol. 89(6). – P. 531-543.

74. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza [Text] / M.L. Metersky, R.G. Masterson, H. Lode [et al.] // Int. J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 16. – P. 321–331.

75. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009 [Text] / L. Vaillant [et al.] // Eurosurveillance. – 2009. – Vol. 14 (33). – P. 1-6.

76. Epidemiology of influenza A (H1N1)v virus infection in Japan, May – June 2009 [Text] / T. Shimada, Y. Gu, H. Kamiya [et al.] // Euro Surveill. – 2009. – Vol. 14, № 24. – P. 19244.

77. Evolution of the hemagglutinin expressed by human influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses circulating between 2008–2009 and 2013–2014 in Germany [Text] / M. Wedde, B. Biere, T. Wolff [et al.] // Int J Med Microbiol. – 2015. – T. 305, № 7. – C. 762-75.

78. European Centre for Disease Prevention and Control and the World Health organization Regional Office for Europe [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.pitt.edu/ – super1/lecture/lec34601/036/htm. (15.04.2012).

79. European Centre for Disease Prevention and Control, Surveillance Report, January 8,2010,/ (Электронный ресурс) – Режим доступа: URL: http://ecdc.europa.eu/en/activities/ surveillance/EISN-Newsletter/100108_EISN.

80. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California [Text] / J. Louie [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 1896-1902.

81. Factors associated with early hospital discharge of adult influenza patients [Text] / N. Lee, P.K. Chan, K.W. Choi [et al.] // Antivir Ther. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 501-508.

82. Fraser, Pandemic potential of a strain of influenza A(H1N1): early findings [Text] / Fraser C., Donnelly C.A., Cauchemez S. et al. // Science. – 2009. – Vol. 324. – P. 1557-1561.

83. Francis, T.J. A serological recapitulation of human infection with different strains of influenza virus [Text] / Francis T.J., Davenport F.M., Hennessy A.V. // Trans. Assoc. Am. Phys. 1953, 66: 231-239.

84. Frequency of D222G haemagglutinin mutant of pandemic (H1N1) pdm09 influenza virus in Tunisia between 2009 and 2011 [Text] / A.E. Moussi [et al.] // Diagnostic Pathology. – 2013. – Vol. 8 (124). – P. 1-5.

85. Frieman, M. SARS coronavirus and innate immunity [Text] / M. Frieman, M. Heise, R. Baric // Virus Res. – 2008. – Vol. 133, № 1. – P. 101-112.

86. Fujihashi, K. Mucosal immunosenescence: new developments and vaccines to control infectious diseases [Text] / K. Fujihashi, H. Kiyono // Trends in immnology. – 2009. – Vol. 30, № 7. – P. 334-343.

87. Functional polymorphisms of interferon-gamma affect pneumonia-induced sepsis [Text] / D. Wang [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9. – P. e87049.

88. Functional tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand production by avian influenza virus-infected macrophages [Text] / J. Zhou, H.K. Law, C.Y. Cheung [et al.] // J Infect Dis. – 2006. – Vol. 193, № 7. – P. 945-953.

89. Galvan, J.M. Review of Non–Bacterial Infections in Respiratory Medicine: Viral Pneumonia [Text] / J.M. Galv n, O. Rajas, J. Aspa // Arch Bronconeumol. – 2015. – Vol. 51, № 11. – P. 590–597.

90. Garcia-Souza, L.F. Mitochondria: biological roles in platelet physiology and pathology [Text] // L.F. Garcia-Souza, M.F. Oliveira // Int J Biochem Cell Biol. – 2014. – № 50. – P. 156–160.

91. Gilca, R. Risk factors for hospitalization and severe outcomes of 2009 pandemic H1N1 influenza in Quebec, Canada [Text] / R. Gilca, G. De Serres // Influenza Other Respi Viruses. – 2011. – Vol. 5(4). – P. 247-255.

92. Glucan microarray analysis of the hemagglutinins from modem and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities [Text] / J. Stevens [et al.] // J. Mol. Biol. – 2006. – Vol. 335. – P. 1143-1155.

93. Glucose-6-phosphate dehydrogenase is regulated through c-Src-mediated tyrosine phosphorylation in endothelial cells [Text] / S. Pan, C.J. World, C.J. Kovacs [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasco BioI. – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 895-901.

94. Glutathione depletion reveals impairment of antigen processing and-inhibition of cathepsin activity by nitric oxide in antigen-presenting cells [Text] / G. Lemaire, O. Guittet, M.F. Vesin [et al.] // Mol. Immunol. – 2009. – Vol. 46, № 6. – P. 1100-1108.

95. Glutathione dysregulation and the etiology and progression of human diseases [Text] / N. Ballatori, S.M. Krance, S. Notenboom [et al.] // Biol. Chem. – 2009. – Vol. 390, № 3. – P. 191-214.

96. Gutierrez-Pizarraya, A. Unexpected severity of cases of influenza B infection in patients that require hospitalization duringn the first postpandemic wave [Text] / A. Gutierrez-Pizarraya, P. Pirez-Romero, R. Alvarez [et al.] // J. Inf. – 2012. – Vol. 65(5). – P. 423-430.

97. Holoendemic Malaria Exposure Is Associated with Altered Epstein-Barr Virus-Specific CD8+ T-Cell Differentiation [Text] / Pratip K. Chattopadhyay, Kiprotich Chelimo, Paula B. Embury [et al.] // J. Virol. – 2013. – Vol. 87, № 3. – P. 1779-1788.

98. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection–California, April–May, 2009 [Text] / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR. – 2009. – Vol. 58, № 19. – P. 536-541.

99. Human Cytomegalovirus Induces the Activity and Expression of Acetyl-Coenzyme A Carboxylase, a Fatty Acid Biosynthetic Enzyme Whose Inhibition Attenuates Viral Replication [Text] / Cody M. Spencer, Xenia L. Schafer, Nathaniel J. Moorman [et al.] // J. Virol. – 2011. – Vol. 85, № 12. – P. 5814-5824.

100. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009 [Text] / World Health Organization // Wkly Epidemiol Rec. – 2009. – Vol. 84, № 21. – P. 185-189.

101. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from a school-associated outbreak in Kobe, Japan, May 2009 [Text] / World Health Organization // Wkly Epidemiol Rec. – 2009. – Vol.84, № 24. – P. 237-244.

102. Human influenza viruses and CD8+ T Cell responses [Text] / E.J. Grant, S.M. Quinõnes-Parra, E.B. Clemens, K. Kedzierska // Current Opinion in Virology. – 2016. – Vol. 16. – P. 132-142.

103. Hypoxia-induced glucose-6-phosphate dehydrogenase overexpression and -activation in pulmonary artery smooth muscle cells: implication in pulmonary hypertension [Text] / S. Chettimada, R. Gupte, D. Rawat [et al.] // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2015. – № 308(3). – P. 287–300.

104. Jose, R.J. Community-acquired pneumonia [Text] / R.J. Jose, J.N. Periselneris, J.S. Brown // Curr. Opin. Pulm. Med. – 2015. – Vol. 21, № 3 – P. 212-218.

105. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury [Text] / Y. Imai, K. Kuba, G.G. Neely [et al.] // Cell. – 2008. – Vol. 133, № 2. – P. 235-249.

106. Immunogenicity and safety of a strain-specific MenB OMV vaccine delivered to under 5-year olds in New Zealand [Text] / P. Oster, J.O' Hallahan, I. Aaberge [et al.] // Vaccine. – 2007. – Vol. 25, № 16. – P. 3075-3079.

107. Impaired NK cell antiviral cytokine response against influenza virus in small-for-gestational-age neonates [Text] / J. Li [et al.] // Cell. Mol. Immunol. – 2013. – Vol. 10 (5). – P. 437-443.

108. Impaired Toll-like receptor 8-mediated IL-6 and TNF-alpha production in antigen-presenting cells from patients with X-linked agammaglobulinemia [Text] / K. Sochorova, R. Horvath, D. Rozkova [et al.] // Blood. – 2007. – Vol. 109, № 6. – P. 2553-2556.

109. Increased prevalence of proliferative retinopathy in patients with type 1 diabetes who are deficient in glucose-6-phosphate dehydrogenase [Text] / G. Cappai, M. Songini, A. Doria [et al.] // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54, № 6. – P. 1539-1542.

110. Inefficient Control of Host Gene Expression by the 2009 Pandemic H1N1 Influenza A Virus NS1 Protein [Text] / B.G. Hale, J. Steel, R.A. Medina [et al.] // J. Virol. – 2010. – Vol. 84, № 14. – P. 6909-6922.

111. Infection and Autoimmunity [Text] / Nancy Agmon Levin, Noel R. Rose, Y. Shoenfeld. – Gardners Books, 2004. – 768 p.

112. Influenza A (H1N1)pdm09 virus suppresses RIG1 initiated innate antiviral responses in the human lung [Text] / W. Wu, W. Zhang,

J.L. Booth, J.P. Metcalf J.P. [et al.] // PLOS ONE. – 2012. – V. 7, № 11. – e49856.

113. Influenza A(H1N1)pdm09: beyond the pandemic [Text] / D. Viasus, A. Anton, T. Pumarola, J. Carratal // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2012. – Vol. 30, № 4. – P. 54-57.

114. Influenza virus A infection of human monocyte and macrophage subpopulations reveals increased susceptibility associated with cell differentiation [Text] / M.A. Hoeve, A.A. Nash, D. Jackson [et al.] // Plos One. – 2012. – V. 7. – № 1. – e29443.

115. Influenza Virus PB1-F2 Protein Induces Cell Death through Mitochondrial ANT3 and VDAC1 [Text] / D. Zamarin, A. Garcia-Sastre, X. Xiao [et al.] // PLoS Pathog. – 2005. – Vol. 1., № 1. – P. 0040-0054.

116. Influenza virus receptors in the human airway [Text] / K. Shinya, M. Ebina, S. Yamada [et al.] // Nature. – 2006. – Vol. 440. – P. 435-436.

117. Influenza infection and risk of acute pulmonary embolism [Text] / M. Van Wissen, T.T. Keller, B. Ronkes [et al.] // Thromb J. – 2007. – Oct 16, Vol. 5. – P. 16.

118. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection – Michigan, June 2009 [Text] / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR. – 2009. – Vol. 58, № 27. – P. 749-752.

119. Interaction of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus with dendritic cells [Text] / M. Spiegel, K. Schneider, F. Weber [et al.] // J Gen Virol. – 2006. – Vol. 87, № 7. – P. 1953-1960.

120. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza virus [Text] / Y. Itoh, K. Shinya, M. Kiso [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 460, № 7258. – P. 1021-1025.

121. Kash, J.C. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis [Text] / J.C. Kash, J.K. Taubenberger // Am. J. Pathol. – 2015. – Vol. 185, № 6. – P. 1528-1536.

122. Kauffman, K.J. Advances in flux balance analysis [Text] / K.J. Kauffman, P. Prakash, J.S. Edwards // Current Opinion in Biotechnology. – 2003. – Vol. 14, № 5. – P. 491–496.

123. Killip, M.J. Influenza virus activation of the interferon system [Text] / M.J. Killip, R.E. Randall, E. Fodor // Virus Research. – 2015. – Vol. 209. – P. 11-22.

124. Kotzamanis, K. Infection homeostasis: implications for therapeutic and immune programming of metabolism in controlling infection

[Text] / K. Kotzamanis, A. Angulo, P. Ghazal1 // Med. Microbiol. Immunol. – 2015. – Vol. 204, № 3. – P. 395-407.

125. Kuiken T. Pathology of human influenza revisited / T. Kuiken, J. Taubenberger // Vaccine. – 2008. – Vol. 26. – P. 59–66.

126. Lacoma, A. Correlation of inflammatory and cardiovascular biomarkers with pneumonia severity scores [Text] / A. Lacoma, A. Bas, P. Tudela [et al.] // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 140-146.

127. Lai, C. Cytokines Network and Influenza Virus Infection [Text] / C. Lai, X. Wang, P. Yang // Clin. Microbial. – 2014. – Vol. 3 (147). – doi:10.4172/2327-5073.1000147.

128. Levinson, W. Review of Medical Microbiology and Immunology [Text] / W. Levinson. – McGraw-Hill, 2010. – 640 p.

129. Liderot, K. Secondary bacterial infections in patients with seasonal influenza A and pandemic H1N1 [Text] / K. Liderot, M. Ahl, V. Ozenci // Biomed Res Int. – 2013. – Vol. 6. – P. 1-6.

130. Littleton, S.W. Impact of obesity on respiratory function [Text] / S.W. Littleton // Respirology. – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 43-49.

131. Longo, D.L. Community-acquired pneumonia [Text] / D.L. Longo // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 1619-1628.

132. Manchini, G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion [Text] / G. Manchini, A.O. Carbonaro, J.F. Haremans // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, № 3. – P. 235-255.

133. Mapping the sequence mutations of the 2009 H1N1 influenza A virus neuraminidase relative to drug and antibody binding sites [Text] / S. Mauerer-Stroh, J. Ma, R. Tze Chuen Lee [et al.] // Biology Direct. – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 1-9.

134. Marti, C. Prediction of severe community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis [Text] / C. Marti, N. Garin, O. Grosgurin [et al.] // Crit. Care. – 2012. – Vol. 27, № 16. – P. 141.

135. Matrix protein 2 of influenza A virus blocks autophagosome fusion with lysosomes [Text] / Gannage M., Dormann D., R. Albrecht [et al.] // Cell. Host. Microbe. – 2009. – Vol. 6. – P. 367-380.

136. Membrane Accumulation of Influenza A Virus Hemagglutinin Triggers Nuclear Export of the Viral Genome via Protein Kinase C-mediated Activation of ERK Signaling [Text] / H. Marjuki, M.I. Alam,

C. Ehrhardt [et al.] // J. Biol. Chem. – 2006. – Vol. 281, № 24. – P. 16707–16715.

137. Memory CD4+ T cells protect against influenza through multiple synergizing mechanisms [Text] / K.K. McKinstry [et al.] // J. Clin. Invest. – 2012. – Vol. 122. – P. 2847-2856.

138. Min J.-Y. The primary function of RNA binding by the influenza A virus NS1 protein in infected cells: Inhibiting the 2,,5,-oligo(A) synthetase [Text] / J.-Y. Min, R.M. Krug // Proc Natl Acad Sci USA. – 2006. – Vol. 103, № 18. – P. 7100-7105.

139. MyD88 is required for protection from lethal infection with a mouse-adapted SARS-CoV [Text] / T. Sheahan, T.E. Morrison,W. Funkhouser [et al.] // PLoS Pathog. – 2008. – Vol. 4, № 12. – P. e1000240.

140. Nelson, M.I. Reverse zoonosis of influenza to swine: new perspectives on the human-animal interface [Text] / M.I. Nelson, A.L Vincent. // Trends Microbiol. – 2015. – 23 (3). – P. 142-53.

141. Neuraminidase and hemagglutinin matching patterns of a nighly pathogenic avian and two pandemic H1N1 influenza a viruses [Text] / Y. Zhang [et al.] // PLoS One. – 2010. – № 5(2). – P. 9167.

142. New horizon of mucosal immunity and vaccines [Text] / I. Takahashi, T. Nochi, Y. Yuri // Current opinion in immunologt. – 2009. – Vol. 21. – P. 352-358.

143. New influenza A (H1N1) 2009 in Singapore: the first ten adult imported cases [Text] / M. Liang, D.C. Lye, M.I. Chen [et al.] // Singapore Med J. – 2009. –Vol. 50, № 6. – P. 581-583.

144. Novel pandemic influenza A (H1N1) virus infection modulates apoptotic pathways that impact its replication in A549 cells [Text] / X. Wang [et al.] // Microbes Infect. – 2014. – Vol. 16 (3). – P. 178-186.

145. Observed association between the HA1 mutation D222G in the 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010 [Text] / A. Kilander [et al.] // Euro Surveill. – 2010. – Vol. 15, № 9.

146. Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection – Mexico, March–April 2009 [Text] / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMWR. – 2009. – Vol. 58, № 17. – P. 467-470.

147. Pandemic H1N1 Influenza. Pathology and Pathogenesis of 100 Fatal Cases in the United States [Text] / W.J. Shieh [et al.] // AJ. Pathol. – 2010 – Vol. 177. – P. 166-175.

148. Pandemic H1N1 Chronology, August 2009, (Электронный ресурс) – Режимдоступа: URL: http://www.wpro.who.int/NR/rdonlyres/ 18DB2FA5-5BE0-422B-B0FD-826 C5DD1 D7BD/0/PandemicH1N1_ Chronology_Aug09.pdf.

149. Pandemic (H1N1) 2009, Pan American Health Organization, 2009, (Электронный ресурс) – Режим доступа: URL: http://new.paho.org/hq/images/atlas/en/atlas.html.

150. Pathology and virology findings in cases of fatal influenza A H1N1 virus infection in 2009–2010 / A. Bal, V. Suri, B. Mishra [et al.] // Histopathology. – 2012. – Vol. 60. – P. 326–335.

151. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome [Text] / K.R. Short, E.J. Kroeze, R.A. Fouchier [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2014. – Vol. 14(1). – P. 57-69.

152. PB1-F2 influenza a virus protein adopts a beta-sheet conformation and forms amyloid fibers in membrane environments [Text] / C. Chevalier, A. Al Bazzal, J. Vidic [et al.] // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 2815, № 2. – P. 13233-13243.

153. Replication and pathogenesis of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus in mammalian models [Text] / D. Kwon, K. Shin, S. Kim [et al.] // J. Microbiol. – 2010. – V. 48. – P. 657-662.

154. Peteranderl, C. Human influenza virus infections [Text] / C. Peteranderl, S. Herold, C. Schmoldt // Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine. – 2016. – Vol. 37, № 4. – P. 487-500.

155. Phylodynamics of H1N1/2009 influenza reveals the transition from host adaptation to immune-driven selection [Text] / Y.C.F. Su, J. Bahl, U. Joseph [et al.] // Nature Communications. – 2015. – Vol. 6. – P. 7952.

156. Pliyev, B.K. Extracellular NAD(+) inhibits human neutrophil apoptosis [Text] / B.K. Pliyev, A.V. Ivanova, V.G. Savchenko // Apoptosis. – 2014. –Vol. 19, № 4. – P. 581-593.

157. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico [Text] / R. Perez-Padilla, D. de la Rosa-Zamboni, S. Ponce de Leon [et al.] // N Engl J Med. – 2009.–Vol. 361, № 7. – P. 680-689.

158. Preparing for the second wave: lessons from current outbreaks, 28 august 2009, WHO Pandemic (H1N1) briefing note 09,(Электронныйресурс) – Режимдоступа:URL:http://www.who.

int/csr/disease/swineflu/notes/h1n1_second_wave_20090828/en/index.html.

159. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Text] / A.E. Fiore, D.K. Shay, K. Broder [et al.] // MMWR. – 2008. – Vol. 57, № RR-7. – P. 1-60.

160. Primary T cell expansion and differentiation in vivo requires antigen presentation by B cells [Text] / A. Crawford, M. Macleod, T. Schumacher [et al.] // J Immunol. – 2006. – Vol. 176, № 6. – P. 3498-3506.

161. Public Health Agency of Canada, weekly reports, 2008–2009 (week 34), (Электронный ресурс) – Режим доступа: URL: http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/08-09/w34_09/index-eng. php.

162. Public Health Agency of Canada, weekly reports, 2009–2010 (week48), (Электронныйресурс) – Режимдоступа: URL:http://www.phacaspc.gc.ca/fluwatch/09-10/w48_09/index-eng.php.

163. Raman, K. Flux balance analysis of biological systems: applications and challenges [Text] / K. Raman, N. Chandra // Briefings in Bioinformatics. – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 435-449.

164. Rello, J. Clinical review: primary influenza viral pneumonia [Text] / J. Rello, A. Pop-Vicas // Crit Care. – 2009. – № 13(6). – P. 235

165. Resperatory disease in adults during pandemic (H1N1) 2009 outbreak, Argentina [Text] / Zala C. [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 15, № 12. – P. 2060-2061.

166. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine [Text] / H.W. Kim, J.G. Canchola, C.D. Brandt [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 89, № 4. – P. 422-434.

167. Role for innate IFNs in determining respiratory syncytial virus immunopathology [Text] / T.R. Johnson, S.E. Mertz, N. Gitiban [et al.] // J. Immunol. – 2005. – Vol. 174, № 11. – P. 7234-7241.

168. Role of human Toll-like receptors in naturally occurring influenza infections / N. Lee, C.K. Wong, D.S. Hui [et al.] // Influenza other Respir. viruses. – 2013. – V. 7. – № 5. – P. 666-675.

169. Role of IgA versus IgG in the control of influenza viral infection in the murine respiratory tract [Text] / K.B. Renegar, P.A. Small, L.G. Boykins [et al.] // J. Immunol. – 2004. – Vol. 173, № 12. – P. 1978-1986.

170. Role of sialic acid binding specificity of the 1918 influenza virus hemagglutinin protein in virulence and pathogenesis for mice [Text] / L. Qi [et al.] // J. Virol. – 2009. – Vol. 83, № 8. – P. 3754-3761.

171. Rozenbaum, M.H. The role of Streptococcus pneumoniae in community-acquired pneumonia among adults: a meta-analysis [Text] / M.H. Rozenbaum, P. Pechlivanoglou, T.S. van der Werf // Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. – 2013. – P. 305-316.

172. Sant, A.J. Revealing the role of CD4(+) T cells in viral immunity [Text] / A.J. Sant, A. McMichael // J. Exp. Med. – 2012. – Vol. 209. – P. 1391-1395.

173. Severity of influenza A 2009 (H1N1) pneumonia is underestimated by routine prediction rules. Results from a prospective, population-based study [Text] / A. Bjarnason, G. Thorleifsdottir, A. Love [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7(10). – P. e46816.

174. Stanton, R.C. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase, NADPH, and Cell Survival [Text] / R.C. Stanton // IUBMB Life. – 2012. – Vol. 64, № 5. – P. 362-369.

175. Structure of NADP(+)-dependent glutamate dehydrogenase from Escherichia coli-refl ections on the basis of coenzyme specifi city in the family of glutamate dehydrogenases [Text] / M. ASharkey, T. FOliveira, P.C. Engel [et al.] // FEBS J. – 2013. – № 280(18). – P. 4681-4692.

176. Substantial Morbidity and Mortality Associated with Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2013-2014: Gradual Age Shift and Severity [Text] / J. Davila, G. Chowell, V.H. Borja-Aburto [et al.] // PLoS Curr. – 2014. – № 6. – P. 1-14.

177. Summary of situation of Pandemic (H1N1) 2009, (Электронный ресурс) – Режим доступа: URL: http://www. searo.who. int/EN/ Section 10/Section2562.htm.

178. Swine-origin influenza A (H1N1) virus infections in a school – New York City, April 2009 [Text] / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR. – 2009. – Vol. 58, № 17. – P. 470-472.

179. Synthesis and anti-influenza a virus activity of 6′-amino-6′-deoxy-glucoglycerolipids analogs [Text] / L. Ren, J. Zhang, H. Ma [et al.] // Marine Drugs. – 2016. – Vol. 14, № 6. – P. 116.

180. The association of RANTES polymorphism with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong and Beijing Chinese [Text] /

M.W. Ng, G. Zhou, W.P. Chong [et al.] // BMC Infect Dis. – 2007 – Vol. 7. – P. 50.

181. The fate of influenza A virus infection of human macrophages and dendritic cells / K.R. Short, A.G. Brooks, P.C. Reading [et al.] // J. General Virology. – 2012. – V. 93. – P. 2315-2325.

182. The Influenza virus resource at the National Center for Biotechnology Information [Text] / Y. Bao, P. Bolotov, D. Dernovoy [et al.] // J. of Virology. – 2008. – Vol. 82, № 2. – P. 596-601.

183. The state of specific humoral immunity in the system «mother-newborn» in women who suffered influenza A(H3N2) in different trimesters of pregnancy [Text] / M.T. Lutsenko, I.N. Gorikov, B.A. Rabinovich [et al.] // The 9th Sino-Russia Forum of Biomedical and Pharma-ceutical Forum. Harbin, China, 2012. – P. 280–281

184. Torres, A. Biomarkers and community-acquired pneumonia: tailoring management with biological data [Text] / A. Torres, P. Ramirez, B. Montull // Semin. Respir. Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 266-271.

185. Torres, A. The aetiology and antibiotic management of community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review [Text] / A. Torres, F. Blasi, W.E. Peetermans // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 33. – P. 1065-1079.

186. Trends for influenza-related deaths during pandemic and epidemic seasons, Italy, 1969–2001 [Text] / C. Rizzo, A. Bella, C. Viboud [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 694–699.

187. Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells [Text] / G. Stary, C. Bangert, M. Tauber [et al.] // J Exp Med. – 2007. – Vol. 204, № 6. – P. 1441-1451.

188. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009 [Text] / Centers for Disease Control and Prevention // MMWR (Morb Mortal Wkly Rep). – 2009. – Vol. 58, № 16. – P. 433-435.

189. Van der Werf, S. Influenza – the need to stay ahead of the virus [Text] / S. Van der Werf, D. Levy-Bruhl // Eurosurveillance. – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 1-4.

190. Wang, Z. Avian influenza viruses, inflammation, and CD8+ T cell immunity [Text] / Z. Wang, L. Loh, L. Kedzierski // Frontiers in Immunology. – 2016. – Vol. 7. – P 60.

191. Weekly Epidemiological Monitor, November 2009, 2(44). (Электронныйресурс – Режимдоступа: http://www.emro. who.int/csr/h1n1/pdf/epi_monitor_44_09.pdf (дата обращения: 18.12.2009 г.).

192. WHO. Antigenic and genetic characteristics of zoonotic influenza viruses and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness [Электронный ресурс] // Sept. 2015. – Режим доступа: http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/201509_zoonotic_vaccinevirusupdate.pdf?ua=1.

193. WHO. 2009. Pandemic (H1N1) 2009–update 64. / World Health Organization. Situation Update, 8 January 2014. http://www.who.int/csr/don/2010_05_28/en/index.html.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Этиология типичной внебольничной пневмонии

Микроорганизм	ВП, не требующая госпитализа-ции (%)	ВП, требующая ведения в условиях стационара (%)	ВП, требующая ведения в условиях ОРиИТ (%)
S. pneumoniae	38	27	28
C. pneumoniae	21	11	4
H. influenzae	13	6	7
M. pneumoniae	8	5	2
Legionella spp.	0	5	12
S. aureus	1,5	3	9
Enterobacteriaceae	0	4	9
Pseudomonas aeruginosa	1	3	4
Респираторные вирусы	17	12	3
Возбудитель не ясен	50	41	45

Примечание. Welte T., Torres A., Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe Thorax 2012; 67: 71-79.

Приложение 2

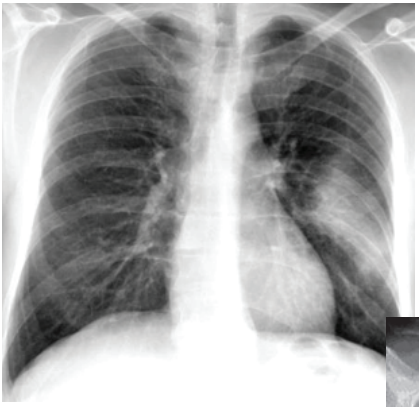
Сопутствующие заболевания/факторы риска, связанные с определенными возбудителями внебольничной пневмонии

Заболевание/фактор риска	Вероятные возбудители
ХОБЛ/курение	*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Legionella* spp., *P. aeruginosa* (тяжелая ХОБЛ)
Декомпенсированный сахарный диабет	*S. pneumoniae*, *S. aureus*, энтеробактерии
Эпидемия гриппа	*Вирус гриппа*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*
Алкоголизм	*S. pneumoniae*, анаэробы, энтеробактерии (чаще *K. pneumoniae*)
Подтвержденная или предполагаемая аспирация	Энтеробактерии, анаэробы
Бронхоэктазы, муковисцидоз	*P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. aureus*
Использование внутривенных наркотиков	*S. aureus*, анаэробы, *S. pneumoniae*
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды, недавнее (≤ 2 нед.) морское путешествие/проживание в гостинице	*Legionella* spp.
Тесный контакт с птицами	*C. psittaci*
Тесный контакт с домашними животными (работа на ферме)	*C. burnetii*
Коклюшеподобный кашель > 2 недель	*B. pertussis*
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*
Пребывание в домах престарелых	*S. pneumoniae*, энтеробактерии, *H. influenzae*, *S. aureus*, *C. pneumoniae*, анаэробы
Вспышка заболевания в организованном коллективе	*S. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, вирус гриппа

Примечание. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа, НИИ Пульмонологии ФМБА России, 2014.

Приложение 3

Классификация пневмонии по объему и рентгеноморфологии поражения

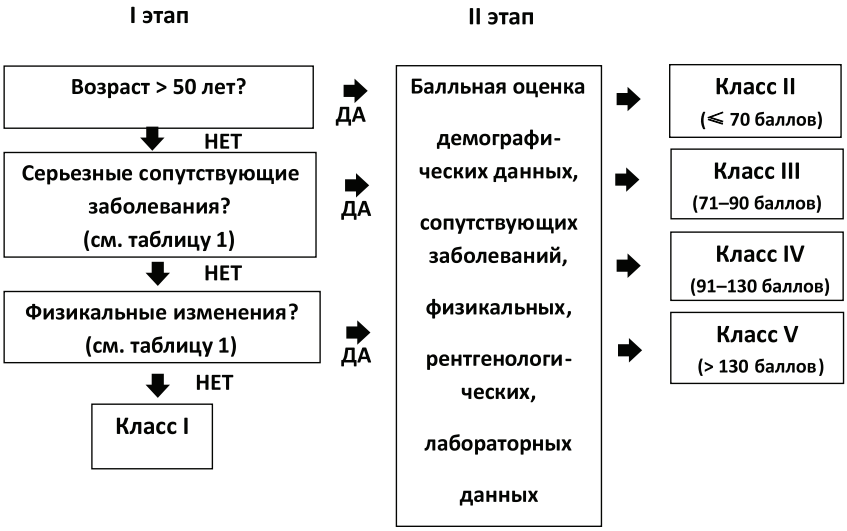


Очаговая (бронхопневмония)

Долевая (бронхопневмония)

Интерстициальная пневмония

Шкала PORT (PSI)
Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза



Продолжение прил. 4

Таблица

Оценка индекса тяжести ВП по шкале PORT

Фактор	Баллы
Демографические признаки	
Возраст: мужчины	= возраст (лет)
женщины	= возраст – 10 (лет)
Пребывание в домах ухода	+10
Сопутствующие заболевания	
Опухоли	+30
Заболевания печени	+20
Застойная СН	+10
ЦВБ	+10
Заболевания почек	+10
Физикальные признаки	
Нарушение сознания	+20
ЧДД > 30 в 1 мин	+20
АД сис. < 90 мм рт.ст.	+20
T < 35 °С или > 40 °С	+15
ЧСС > 125 уд. в мин	+10
Лабораторные и рентгенологические признаки	
pH арт.крови < 7,35	+30
Мочевина > 10,7 ммоль/л	+20
Na^{2+} < 130 ммоль/л	+20
Глюкоза > 14 ммоль/л	+10
Гематокрит < 30 %	+10
PaO_2 < 60 мм рт.ст.	+10
Плевральный выпот	+10

Окончание прил. 4

Оценка индекса тяжести ВП по шкале PORT

Класс	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**
Кол-во баллов	< 50	51–70	71–90	91–130	> 130
Летальность, %	0,1–0,4	0,6–0,7	0,9–2,8	8,5–9,3	27–31
Степень тяжести	легкое течение		средне-тяжелое	тяжелое	крайне тяжелое
Терапия	Терапия в амбулаторных условиях, антибиотики per os		Терапия дома или в стационаре, антибиотики per os или парентерально	Терапия в стационаре, антибиотики парентерально	Терапия в стационаре, необходимость интенсивной терапии

Примечание. Fine M.J., Auble T.E., Yealy D.M. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-250.

Приложение 5

Оценка прогноза ВП по шкале SMART-COP

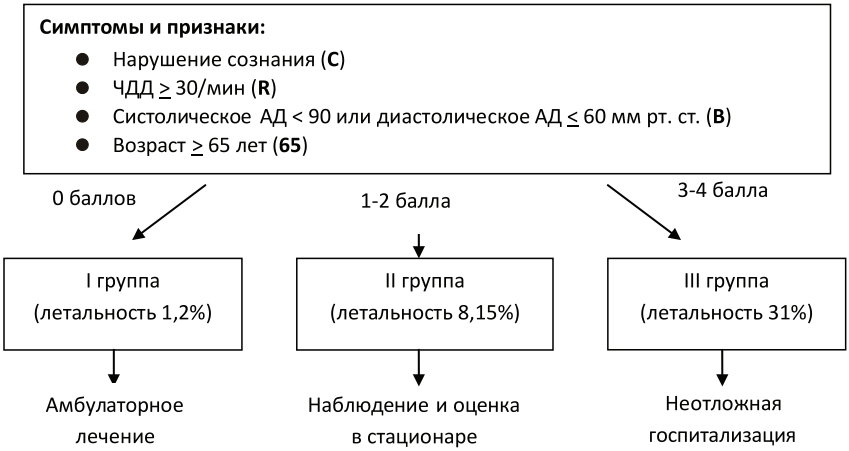
Значение показателя	Баллы
Систолическое АД < 90 мм рт.ст.	2
Мультилобарная инфильтрация на рентгенограмме органов грудной клетки	1
Содержание альбумина в плазме крови < 3,5 г/дл	1
ЧДД > 25 /мин в возрасте < 50 лет и > 30 /мин в возрасте > 50 лет	1
ЧСС > 125/мин	1
Нарушение сознания	1
Оксигенация: PaO_2 < 70 мм рт.ст. или SpO_2 < 94 % или PaO_2/FiO_2 < 333	2
pH артериальной крови < 7,35	2

Интерпретация результатов по шкале SMART-COP

Баллы	Потребность в респираторной поддержке и вазопрессорах
0–2	Низкий риск
3–4	Средний риск (1 из 8)
5–6	Высокий риск (1 из 3)
> 7	Очень высокий риск (2 из 3)

Приложение 6

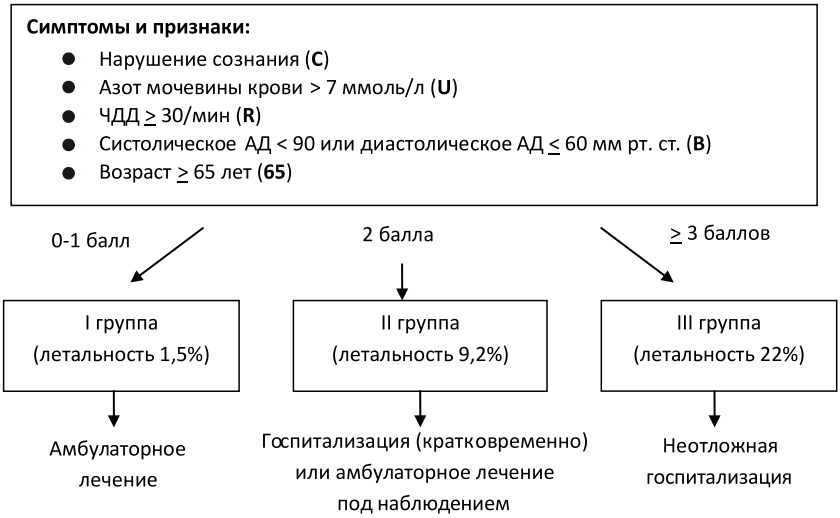
Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65



Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., Hill A.T.. et al: BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009; 64: Suppl 3: iii1-55.

Приложение 7

Алгоритм оценки риска неблагоприятного исхода и выбора места лечения при ВП по шкале CRB-65



Lim W.S., Baudouin S.V., George R.C., Hill A.T.. et al: BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax. 2009; 64: Suppl 3: iii1-55.

Приложение 8

Шкала обследования при органной недостаточности связанной с сепсисом SOFA

Оцениваемый показатель		Баллы				
		0	1	2	3	4
Оксигенация	PaO_2/FiO_2, мм рт.ст.	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 с респираторной поддержкой	≤ 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция	Уровень тромбоцитов, 10^9/л	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Печень	Билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	АД среднее < 70 мм рт.ст.	Допамин ≤ 5 или любая доза добутамина*	Допамин > 5 или адреналин ≤ 0,1 или норадреналин ≤ 0,1*	Допамин > 15 или адреналин > 0,1 или норадреналин > 0,1
ЦНС	Показатель по шкале комы Глазго, баллы	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки	Креатинин, мкмоль/л или диурез	< 110	110–170	171–299	300–440 или < 500 мл мочи/сут	> 440 или < 200 мл мочи/сут

Примечание: *введение препаратов не менее одного часа в дозировке мкг/кг/мин.

Приложение 9

Интегральная система оценки тяжести состояния больных для общих ОРИТ APACHE II

Показатель	Наихудший показатель	Баллы	Значение								
			+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Температура (внутренняя) °С			> 41	39–40,9		38,5–38,9	36–38,4	34–35,9	32–33,9	30–31,9	< 29,9
Среднее АД; $АД_{ср} = (2 \times Д + С) / 3$			> 160	130–159	110–129		70–109		50–69		< 49
ЧСС (уд./мин)			> 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	< 39
ЧДД (/мин)			> 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		< 5
Оксигенация (мм рт.ст.) А. $FiO_2 > 50\%$, то $A\text{-}aDO_2 = (FiO_2 \times 713) - PaCO_2 - PaO_2$ ИЛИ В. $FiO_2 < 50\%$, писать только PaO_2	$A\text{-}aDO_2$ _____ ИЛИ PaO_2 _____		> 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	< 55
pH артериальной крови (артериальные газы крови) ИЛИ HCO'_3 сыворотки (ммоль/л) (при отсутствии АГК)			> 7,7 > 52	7,6–7,69 41–51,9		7,5–7,59 32–40,9	7,33–7,49 22–31,9		7,25–7,32 18–21,9	7,15–7,24 15–17,9	< 7,15 < 15
Na^+ сыворотки (ммоль/л)			> 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	< 110
K^+ сыворотки (ммоль/л)			> 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		< 2,5
Креатинин сыворотки (мг/100 мл)			> 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		< 0,6		
Гематокрит (%)			> 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		< 20
Лейкоциты (1000/мм^3)			> 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		< 1
ВСЕГО:											

Шкала комы Глазго		Возраст			APACHE II
А. Открывание глаз 4 – Произвольное 3 – На обращённую речь 2 – На болевой стимул 1 – Отсутствует В. Двигательная реакция 6 – Выполняет команды 5 – Целенаправленная на болевой раздражитель 4 – Нецеленаправленная на болевой раздражитель 3 – Тоническое сгибание на болевой раздражитель 2 – Тоническое разгибание на болевой раздражитель 1 – Отсутствует ШКГ = А + В + С = _____ Оценка состояния нервной системы = 15 – ШКГ = _____	С. Вербальная функция (без интубации) 5 – Ориентирован и способен поддержать беседу 4 – Дезориентирован, может говорить 3 – Бессвязная речь 2 –Нечленораздельные звуки 1 – Реакция отсутствует ИЛИ С. Вербальная функция (интубированные больные) 5 – Вероятно способен говорить 3 – Сомнительная способность 1 – Нет реакции	Возраст < 44 45–54 55–64 65–74 > 75	Баллы 0 2 3 5 6	Имеет ли больной какие-либо из ниже перечисленных заболеваний? Печень – Цирроз с портальной гипертензией или энцефалопатия? Да □ Нет □ ССС – 4 класс по Нью-йоркской классификации Да □ Нет □ Лёгкие – хронические обструктивные или рестриктивные заболевания или хроническая гипоксемия, гиперкапния или полицеиемия, лёгочная гипертензия, ЛАД > 40 мм рт.ст. Да □ Нет □ Почки – хронический перитонеальный или гемодиализ Да □ Нет □ Иммунная система – иммунодефицитные состояния Да □ Нет □ При любом положительном ответе к общему числу баллов необходимо добавить: А. 5 баллов для не оперированных больных и для больных после экстренных операций; В. 2 балла для больных после плановых операций. При всех отрицательных ответах – прибавлять 0.	APS Баллы ____ Возраст Баллы_____ Хронические заболевания Баллы ____ Всего APACHE II _____
Оценка острых физиологических изменений (APS) = Сумма баллов состояния различных систем + Оценка состояния нервной системы APS баллы _____		Возраст Баллы ____		Хронические заболевания Баллы _____	

Примечание. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа, НИИ Пульмонологии ФМБА России, 2014.

Приложение 10

Особенности клинической картины ВП, в зависимости от возбудителя

Возбудитель	Частота	Комментарии
Streptococcus pneumoniae	30–70 %	В большинстве случаев – острое начало, выраженные гипертермия и интоксикация. «Ржавая» мокрота. Рентгенологически – от очаговых до долевых затемнений. Возможно – вовлечение в процесс плевры. Выраженный лейкоцитоз. Течение ВП может быть любой тяжести
Mycoplasma pneumoniae	10–30 %	Часто в начальном периоде – миалгии, головная боль, першение в горле. Постепенное повышение температуры. Невыраженная реакция лейкоцитов. Низкая гнойность мокроты. Возможен эпидемиологический анамнез в организованных группах и семьях
Chlamidophila pneumoniae	10–20 %	Характерно поражение ротоглотки и гортани. Осиплость голоса. Першение в горле. Головная боль. Приступообразный кашель. Как правило, субфебрильная температура. Невыраженная реакция лейкоцитов
Haemophilus influenzae	5–15 %	Чаще встречается у пожилых людей и у пациентов, имеющих хронические заболевания (особенно хронический бронхит и ХОБЛ). Изнуряющий приступообразный кашель

Окончание прил. 10

Возбудитель	Частота	Комментарии
Legionella pneumophilia	2–5%	Тяжелое течение. Выраженная интоксикация. Возможно наличие неврологической симптоматики. Нарушение функций печени и ферментемия. Диарея. Сливной характер инфильтрации на рентгенограмме. Настороженность при информации о недавних путешествиях и пребывании в кондиционируемой атмосфере
S. aureus	1–2%	Тяжелое течение. У пациентов возможно наличие иммунодефицита. Часто – предшествующий грипп. Рентгенологически – ограниченная инфильтрация. Возможна деструкция легочной ткани
Klebsiella pneumoniae	1–3%	Тяжелое течение. Асоциальные пациенты, пациенты часто использующие антибиотики, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, пожилые пациенты. Склонность к диссеминации и деструкции легочной ткани. Густая кровянистая мокрота

Примечание. НИИ Пульмонологии ФМБА России, 2014.

Приложение 11

Краткое описание клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Сила рекомендаций	Методы	Стратегия
A	Противовирусная терапия	Если показано лечение, рекомендуется ранее его начало с применением осельтамивира и занамивира. Продленное лечение осельтамивиром (по меньшей мере, в течение 10 дней) и увеличенные дозы (до 150 мг для взрослых два раза в день) следует предусматривать при лечении случаев тяжелого заболевания. При отсутствии ответа на первичную терапию, возможно назначение двойной антивирусной терапии: Ингавирин® + осельтамивир
C	Антибиотики	При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных с внебольничной пневмонией. В случае использования антибиотиков при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований
B	Глюкокортикостероиды	Назначать дозу системных кортикостероидов от умеренной до высокой НЕ рекомендуется в качестве дополнительного средства лечения при гриппе H1N1. Их польза не доказана, и их воздействие может быть потенциально вредным

Продолжение прил. 11

Сила рекомендаций	Методы	Стратегия
D	Нестероидные противовоспалительные средства, жаропонижающие средства	Парацетамол или ацетаминофен, назначаемые перорально или в виде свечей. Избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) детям и молодежи (моложе 18 лет) вследствие риска развития синдрома Рейе
C	N-ацетилцистеин (NAC)	Назначение больным ОРДС высоких доз NAC (40–150 мг/кг веса в сутки) ускоряет разрешение ОРДС, повышает индекс оксигенации и уменьшает длительность респираторной поддержки
D	Кислородотерапия	Контролировать насыщение кислородом и поддерживать SpO_2 на уровне 88–95 % (при беременности – 92–95 %). Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания
A	Механическая вентиляция легких	При развитии ОРДС применяется протективная вентиляция легких, с использованием малых V_T и подхода «открытого легкого» (целевые $V^T \approx 6$ мл/кг, PPLAT < 30–35 см H_2O)
C	Неинвазивная вентиляция легких	НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для больных с пневмонией/ОРДС, вызванными вирусом гриппа, т.е. при тяжелой гипоксемической ОДН

Окончание прил. 11

Сила рекомендаций	Методы	Стратегия
C	Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	Крайне тяжелые случаи ОРДС могут потребовать проведения ЭКМО. ЭКМО проводится в отделениях, имеющих опыт использования данной технологии: стационары, в которых есть специалисты, в т.ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО
C	Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях	Стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем. В случае выполнения процедур, связанных с образованием аэрозолей, необходимо использовать соответствующий защитный респиратор (N95, FFP2 или аналогичный), защиту для глаз, халаты и перчатки и проводить данную процедуру в помещении, вентилируемым надлежащим образом, которое может быть оборудовано средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ

Примечание. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа, НИИ Пульмонологии ФМБА России, 2014.

Приложение 12

Режимы дозирования АМП для лечения тяжелой ВП у взрослых

Название АМП	Режим дозирования
Бензилпенициллин	2 млн ЕД в/в каждые 4 ч
Ампициллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г в/в каждые 6–8 ч
Ампициллин/сульбактам	1,5 г в/в, в/м каждые 6–8 ч
Пиперациллин/тазобактам	2,25–4,5 г в/в каждые 6–8 ч
Оксациллин	2,0 г в/в каждые 6 ч
Цефотаксим	1,0–2,0 г в/в каждые 6–8 ч
Цефтриаксон	1,0–2,0 г в/в каждые 24 ч
Цефтазидим	2,0 г в/в каждые 8 ч
Цефепим	2,0 г в/в каждые 8–12 ч
Цефтаролин	0,6 г в/в каждые 12 ч
Цефоперазон/сульбактам	2/2 г в/в каждые 12 ч
Имипенем/циластатин	0,5 г в/в каждые 6 ч или 1 г в/в каждые 8 ч
Меропенем	1–2 г в/в каждые 8 ч
Эртапенем	1 г в/в каждые 24 ч
Кларитромицин	0,5 г в/в каждые 12 ч
Азитромицин	0,5 г в/в каждые 24 ч
Доксициклин	0,1 г в/в каждые 12 ч
Клиндамицин	0,6 г в/в каждые 8 ч
Амикацин	15–20 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Гентамицин	4–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Тобрамицин	3–5 мг/кг/сут в/в каждые 24 ч
Моксифлоксацин	0,4 г в/в каждые 24 ч
Левофлоксацин	0,5 г в/в каждые 12–24 ч
Ципрофлоксацин	0,6 г в/в каждые 12 ч или 0,4 г в/в каждые 8 ч
Офлоксацин	0,4 г в/в каждые 12 ч
Ванкомицин	15–20 мг/кг в/в каждые 12 ч
Линезолид	0,6 г в/в каждые 12 ч
Рифампицин	0,6 г в/в каждые 24 ч

Примечание. [1] Доза может быть увеличена до 0,15 мг 2 раза в день, однако убедительных преимуществ такого режима дозирования на данный момент не получено. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа, НИИ Пульмонологии ФМБА России, 2014.

Приложение 13

Показания к ИВЛ при острой дыхательной недостаточности на фоне тяжелой внебольничной пневмонии

Абсолютные показания
• Остановка дыхания
• Нарушение сознания (сопор, кома), психомоторное возбуждение
• Нестабильная гемодинамика (АД сист < 70 мм рт.ст., ЧСС < 50/мин)
Относительные показания
• ЧДД > 35 /мин
• PaO_2/FiO_2 < 150 мм рт.ст.
• Повышение $PaCO_2$ > 20% от исходного уровня
• Изменение ментального статуса

Показания к неинвазивной вентиляции легких при тяжелой внебольничной пневмонии

• Выраженная одышка в покое, ЧДД > 30 /мин
• PaO_2/FiO_2 < 250 мм рт.ст.
• $PaCO_2$ > 50 мм рт.ст. или pH < 7,3

Примечание. Национальные рекомендации по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа, НИИ Пульмонологии ФМБА России, 2014.

Научное издание

Сергеева Ирина Владимировна
Демко Ирина Владимировна

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА И ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ (по материалам многопрофильных стационаров г. Красноярска)

Монография

9 785913 274762

Компьютерный набор, корректура
и форматирование авторов
Технический редактор Кулакова Г.А.
Подписано в печать 17.07.2017
Бумага офсетная.
Гарнитура PetersburgC
Формат 60×84 1/16
Печать трафаретная. Печ. л. 11,19.
Тираж 500 экз. Заказ № 038-17.

Отпечатано в типографии ИД «Академия Естествознания»,
440026, г. Пенза, ул. Лермонтова, 3