

*В.М. Мавродий, В.Ю. Артёменко,
А.П. Смоляной**

*Медицинский центр «INTO-SANA»,
г. Одесса
*Одесская областная клиническая
больница*

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ: ИНФЕКЦИОННЫЕ И НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Резюме

В статье представлен опыт ведения острых респираторных инфекций, гриппа в 2009-2016 гг., перечень инфекционных и неинфекционных осложнений ОРИ, гриппа, объективных исследований и показаний к госпитализации. Сделан вывод о необходимости раннего приема прямых противовирусных препаратов. Во всех случаях выявления вирусно-бактериальной пневмонии (ВБП) показана госпитализация в связи с высоким риском быстрого формирования острого повреждения легких (ОПЛ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), особенно у лиц с ожирением, сахарным диабетом и поздним обращением. Основная тактика лечения заключается в применении ППП и антибиотиков. Представлена дыхательная поддержка ВБП с применением неинвазивной (НИВЛ) и инвазивной вентиляции легких (ИВЛ). Выбор антибиотиков зависит от тяжести и вида инфекционного осложнения, риска наличия штаммов, устойчивых к метициллину.

Ключевые слова

Острые респираторные инфекции (ОРИ), грипп, прямые противовирусные препараты (ППП), антибиотики, дыхательная поддержка.

Анализ каждого эпидемического периода дополняет знания об особенностях течения острых респираторных инфекций (ОРИ), гриппа, эффективности прямых противовирусных препаратов (ППП), антибиотикотерапии инфекционных осложнений, интенсивной терапии [WHO, ERS, 2009-2016; 5, 7, 11, 16, 17, 21, 22-27]. Например, расширилась этиология ОРИ — респираторные вирусы: риновирусы, коронавирусы, вирусы гриппа, РСВ, вирусы парагриппа, аденовирусы, энтеровирусы, метапневмовирусы; герпесвирусы; более того, стрептококки, стафилококки, менингококки, гемофильная палочка, микоплазмы, хламидии и др. Утвердилось мнение об инициаторном значении в формировании инфекционных и неинфекционных осложнений вирусов гриппа А и В.

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

ниях, сепсисе, раннем ОПЛ, ОРДС и др. (в нашей практике грипп А/California, H1N1-96%). Практика показывает, что у следующего инфицированного течение гриппозной инфекции может приобретать осложненное или фатальное течение. Лечение ОРИ, гриппа начинают, не ожидая результата ПЦР-диагностики. Отрицательный результат на грипп А и В не исключает наличие другой вирусной инфекции.

Клинически дифференцировать этиологию ОРИ, гриппа не представляется возможным. Поэтому, принимая во внимание возможные тяжелые последствия гриппа, все случаи, особенно в эпидпериод, следует рассматривать как грипп. За период наблюдения с 2009 г. нами зарегистрировано 11 очагов контактного инфицирования (грипп А/California, H1N1) с заболеванием различных членов семьи (2011-2016 гг.). К примеру, в одной семье у беременной вирусная инфекция заключалась в формировании острого катарального бронхита с легким течением, далее возник острый бактериальный тонзиллофарингит у мужа, затем заболел ВБП отец (летальный исход) и, наконец, у матери через неделю ВБП (с выздоровлением).

Особое внимание уделяли лицам группы риска по тяжелому течению ОРИ, гриппа, формированию осложнений: с ожирением (ИМТ≥32 кг/м²), сахарным диабетом, хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), бронхиальной

© В.М. Мавродий, В.Ю. Артёменко, А.П. Смоляной

астмой, сердечно-сосудистой патологией, хронической болезнью почек (ХБП), анемией, вторичным иммунодефицитом (например, алкоголизм, наркомания, кахексия, цирроз печени, прием иммунодепрессантов, онкопатология), долевого или двусторонней пневмонией, постоянным приемом ацетилсалициловой кислоты; беременным.

Формирование инфекционных осложнений ОРИ, гриппа объясняется тем, что в условиях местного иммунодефицита вирусная инфекция способствует трансформации сапрофитной флоры в патогенную или активации патогенной флоры полости рта, бронхиального дерева. Следующее значение имеет транслокация вируса из места внедрения в другие отдаленные органы и системы [10, 19]. Очевидно значение того, что абсолютное большинство пациентов при манифестации ОРИ, гриппа не принимает ППП. Например, при ХОЗЛ именно бактериальная инфекция обуславливает появление внутриальвеолярной воспалительной экссудации и рентгенологически верифицируемого инфильтрата ткани легкого или гнойного трахеобронхита. По-прежнему 82% больных поступают в стационар через 5-7 до 10-14 дней от начала клинических проявлений вирусной инфекции.

Принципиальной позицией в назначении ППП является как можно быстрее начало их приема с момента возникновения симптомов, желательно не позднее первых 36-48 часов заболевания [10, 12, 14]. Поэтому во всех случаях лечение ОРИ, гриппа ППП начинаем при первом обращении. Это связано с тем, что при первом контакте не представляется возможным дифференцировать грипп и вероятность тяжести его течения (от легких катаральных явлений до молниеносного течения с формированием токсического геморрагического отека легких, фатальной геморрагической пневмонии в течение суток), вероятность возможных осложнений и исход.

Современными ППП при вирусах гриппа А и В являются: осельтамивир, занамивир, имидазолилэтанамида. Первые два по механизму действия являются антинейроаминидазными, третий — антинуклеопротеиновым [6, 10, 11, 19]. Осельтамивир назначают по 75 мг (в тяжелых случаях гриппа, пневмонии и беременным 150 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней, в тяжелых случаях — до 7-10 дней. Зарегистрированы случаи, когда осельтамивир демонстрировал эффективность при назначении на 10-е сутки течения ВБП (А/California, H1N1). Занамивир применяют по 10 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (препарат выбора у беременных; необходим контроль возможного бронхоспазма). Имидазолилэтанамида назначают по 90 мг (в тяжелых случаях 180 мг/сут) 1 раз в сутки в течение 5-7 дней. Можно отметить, что имидазолилэтанамида воздействует не только на вирусы гриппа, а и на другие вирусы, инициирующие ОРИ.

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

Достаточно часто (62%, обследовано 168 чел.) ОРИ, грипп сочетаются с герпетической инфекцией (52%, по данным метода ИФА Ig класса М), цитомегаловирусной (28%), Эпштейна-Барр (20%). При клинических проявлениях и выявлении диагностического уровня антител класса М к вирусам герпеса 1 и 2-го типов обосновано назначение противогерпетического аналога нуклеозидов. Ацикловир (Герпевир) применяют внутрь 2 г/сут в течение 10 дней. В случаях моноцитоза и диагностического уровня антител класса М к вирусам простого герпеса 1, 2 и 6-го типов, цитомегаловирусам, вирусам Эпштейна-Барр возможен прием ингибитора ДНК-полимеразы — валацикловира (Вальтровир) рекомендуют по 500-1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Контрольное вирусологическое исследование проводят через 1-1,5 месяца после окончания лечения. Устанавливают динамику содержания антител к вирусам класса IgM.

В целом, мы наблюдали следующие инфекционные вирусно-бактериальные осложнения ОРИ, гриппа: ВБП, плевриты, инфекционное обострение ХОЗЛ и бронхиальной астмы, острый гнойный трахеобронхит, острый бактериальный риносинусит, тонзиллофарингит, средний отит, поражение сердца (миокардит, перикардит, эндокардит), головного мозга (арахноидит, энцефалит, менингит, синдром Гийена-Барре), сепсис и обострение хронических инфекций, в т.ч. вирусных.

Для верификации инфекционного осложнения ОРИ, гриппа показаны бактериологические исследования. Например, мазок из носоглотки, анализ мокроты, окраска образцов мокроты по Граму и Цилю-Нильсену, микробиологический посев для определения чувствительности к антибиотикам. При подозрении на бактериемию необходим посев крови, желательно до назначения антибиотиков, и микробиологическое исследование. Контрольные показатели включают: анализ крови, биохимические исследования, газы крови, рентгенографию, спиральную КТ или МРТ соответствующих органов и другие исследования по показаниям.

Для врача первого контакта трудно решить вопрос госпитализации. В этом помогут современные принципы медицинской сортировки заболевших ОРИ, гриппом, которые выделяют следующую группу для госпитализации: сатурация — <92%

(у беременных — <94%), частота дыханий — >30 в мин, сердечных сокращений — >130 в мин, пиковая объемная скорость выдоха — <33%; артериальное давление — <90/60 мм рт. ст., нарушение сознания, гипертермия — $\geq 38,5$ °С, возраст — более ≥ 65 лет, кровохарканье, органная недостаточность [16, 17].

При ОРИ, гриппе предложены три стратегии антибиотикотерапии [17]:

- отказ от применения антибиотиков, т.к. на вирусы они не действуют, не являются средством профилактики инфекционных осложнений;
- отсроченное применение антибиотиков в случаях ухудшения клинического состояния, отсутствии положительной динамики в течение 2-3 дней;
- обязательное применение, если состояние пациента тяжелое, имеются инфекционные осложнения (например, ВБП, острый бактериальный тонзиллофарингит), пациент относится к группе высокого риска тяжелых осложнений (болезни сердца, легких, почек, печени), возраст ≥ 65 лет, наличие сахарного диабета, ХСН, приема глюкокортикостероидов.

Одним из грозных осложнений ОРИ, гриппа является ВБП [3, 16, 17, 21]. Обсуждая рентгенологическую верификацию ВБП, помним, что рентгенологические изменения могут быть неспецифическими, полная картина поражения легочной ткани отмечается только на 3-7-й день болезни. При выслушивании легких выявляли несоответствие рентгенологической картины и скудных аускультативных феноменов, иногда только ослабленное или жесткое дыхание. Зачастую аускультативные данные могут вовсе отсутствовать. В этой связи всем настоятельно рекомендуем проведение компьютерной томографии (КТ) легких как более достоверного метода. В случаях вирусной инфекции очаговые изменения, как правило, двусторонние. Сливные инфильтративные затемнения могут имитировать картину кардиогенного отека легких, тромбоэмболии легочной артерии. Чаще изменения находятся в базальных отделах легких. Сразу может присутствовать небольшой плевральный или междолевой выпот, обычно это ожидаемо на 2-й неделе от начала заболевания. Наиболее часто сначала бывают рентгенпризнаки «матового стекла» или облачка, консолидации, пятнистые и узелковые тени. Плохой прогноз ассоциируется с двусторонним поражением, наличием более 4 очагов [1, 6, 15]. Особенно настораживает несоответствие клинико-инструментальных данных, относительно стабильного состояния пациента и сатурации ≤ 90 -92%. При ВБП клиника дыхательной недостаточности опережает рентгенологические изменения (объем и интенсивность инфильтрации).

В общем анализе крови лейкоцитоза нет, скорее, лейкопения; лейкоцитоз возможен в дальнейшем при присоединении бактериального фактора к воспалительному процессу; лимфопения, хотя возможен относительный лимфоцитоз; моноцитоз, тромбоцитопения (34%). И тут можно выявить несоответствие объема поражения легких и показателей анализа крови. Вместе с тем может быть палочкоядерный сдвиг до 20%, даже при лейкопении. Для гриппа характерны ранние системные и внесистемные осложнения, поэтому при первом контакте оценивали уровни креатинина, глюкозы, амилазы, билирубина, АЛТ, АСТ, КФК, МБ-КФК, тропонинов, ЛДГ, ПТИ, МНО, АЧТВ; проводили анализ ЭКГ, ЭхоКГ и др., дифференциальную диагностику инфекционных и неинфекционных осложнений [6, 8, 9, 19]. Степень бронхообструкции верифицировали методом пикфлоуметрии, спирометрии и оценки анамнеза астмы, ХОЗЛ.

Из общего числа пневмоний, наблюдаемых в 2009-2016 гг. (896), проанализировано 272 пациента, т.к. не всегда представляется возможным провести ПЦР-диагностику [10, 11, 21]. Среди факторов риска развития тяжелой пневмонии чаще встречали ожирение (32%), предшествующее ХОЗЛ (31%), болезни сердца и сосудов (27%), сахарный диабет (21%), вторичный иммунодефицит (18%), патологию печени (12%). Можем подтвердить мнение о преимущественном формировании ВБП у лиц с сопутствующей патологией [7, 9, 19]. Гематологические изменения дополнительно свидетельствуют о наличии вторичного иммунодефицита. Это позволяет согласиться с тезисом о том, что инфекцией не заражаются — инфекция выбирает.

Все случаи подозрения на ВБП подлежат госпитализации [9, 16, 17]. Следует учитывать скорость развития ОПЛ, ОРДС. Неоднократно наблюдали наступление острой дыхательной недостаточности (ОДН) через 4-6 часов после поступления в стационар. Практически у всех лиц, поступивших в стационар через 5-7 дней после начала ОРИ, наблюдали инфекционные и неинфекционные осложнения. Определены показания к госпитализации в отделение анестезиологии и интенсивной терапии (ОАИТ) — прежде всего наличие признаков гипоксемии, ОПЛ, ОРДС, нарушения витальных функций, недостаточности других органов и систем, ранних осложнений. В нашей практике стараемся госпитализировать пациентов в ОАИТ (82%), а после дообследования, дифференциальной диагностики, устранения гипоксемии и стабилизации состояния, переводить в соматическое отделение. Известно, что раннее ОПЛ с развитием ОРДС, тяжелая ВБП являются основными причинами смерти [WHO, ERS, 2009-2016; 25, 26]. Лечение в условиях ОАИТ продолжается от 2-3 дней до 2-4 недель.

Промедление с применением ППП и антибиотиков опасно. Выбор антибиотиков в случаях ВБП на старте не требует назначения препаратов резерва (как, например, при тяжелом течении бактериальной пневмонии) и не столько зависит от группы пневмонии (III группа — 74%, IV группа — 26%). Достаточно назначение защищенных от бета-лактамаз аминопенициллинов или цефалоспоринов III поколения, например: амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) в/в 1,2 г 3 раза в сутки; ампициллин/сульбактам (Амписульбин) в/в 1,5 г 3 раза в сутки или цефоперазон/сульбактам (Гепациф комби) 2 г 2 раза в сутки; цефтазидим (Цефтам) в/в 2 г 2 раза в сутки в сочетании с левофлоксацином (Флоксиум) в/в 500 мг 2 раза в сутки или, при нетяжелом течении, с азитромицином в/в, внутрь (Азимед) 500 мг (беременным — спирамицин). При выборе антибиотиков учитывают наибольшую вероятность наличия грамположительных бактерий, *S. pneumoniae* (в 38% случаев), *S. aureus*, *H. influenzae*. Сохранение гипертермии, явлений ОДН, низкий уровень прокальцитонина не являются показаниями для замены антибиотиков на резервную терапию. Особенно опасно раннее применение антибиотиков резерва у пациентов, переведенных на ИВЛ. Основными показаниями для усиления антибактериальной терапии являлись появление лейкоцитоза, обильная гнойная мокрота, значимое повышение уровня прокальцитонина. Наш опыт показывает, что если пациент находился на терапии антибиотиками первого ряда до начала появления лейкоцитоза, а затем был переведен на антибиотики резерва, отключение от ИВЛ происходило через 24-72 часа.

В случаях ВБП тяжелого течения, сахарном диабете, проведении интенсивной терапии в ОАИТ применяют фторхинолон III-IV поколения левофлоксацин (Флоксиум) в/в 500 мг 2 раза в сутки, моксифлоксацин в/в 400 мг/сут в сочетании с антисинегнойным цефалоспорином III-IV поколения цефоперазон/сульбактам (Гепациф комби) 2 г 2 раза в сутки, цефепим (Квадроцеф) 1-2 г 2 раза в сутки; цефподоксим. В резерве — карбапенем, например, меропенем (Мепенем) в/в капельно или болюсом 1 г 3 раза в сутки, аминогликозид III поколения амикацин (Амицил) 15 мг/кг, до 1,5 г/сут в 1-2 введения; линезолид (Линезолидин) в/в 600 мг 2 раза в сутки; если возможный объем вводимой жидкости ограничен — гликопептид тейкоплагин (Глитейк) в/в болюсом 400 мг 2 раза в сутки в течение 1-3 дней, затем 400 мг/сут. Выбор антибиотиков обоснован риском инфицирования грамотрицательными бактериями, *P. aeruginosa*, анаэробами, наличием штаммов, устойчивых к метициллину (MRSA), другой резистентной флоры. В случаях выделения *Kl. pneumoniae* или *Kl. oxytoca* (в 10% случаев) возможен третий антибиотик по результатам

чувствительности. Наши неблагоприятные исходы ВБП (9%) сопровождались выделением клебсиеллы, которая была практически нечувствительна к антибиотикам.

Пациентам с вторичным иммунодефицитом, нейтропенией, сахарным диабетом, получавшим глюкокортикостероиды, афтозным стоматитом, выделением грибковой флоры (*C. albicans*, в 24% случаев) дополнительно назначали флуконазол (400-200 мг/сут) или вориконазол (400 мг/сут). Во всех случаях с первой дозой антибиотика начинали прием антибиотикоустойчивой потенциально полезной микрофлоры (лактобактерии).

Контроль антибактериальной терапии заключается в анализе их возможного применения в течение последних 3 месяцев, адекватности эмпирического выбора. Учитывали результаты бактериологического исследования мокроты, бронхиального смыва, плевральной жидкости или крови. В целом, у больных ВБП I-II групп через 3-4 дня после достижения клинического эффекта парентеральное введение антибиотиков может быть заменено на пероральное (ступенчатый подход), до 7-10 дней, под контролем уровня прокальцитонина; альтернатива — пероральное применение антибиотиков. В III-IV группах ВБП проводили деконтаминацию ротоглотки и кишечника, контроль рисков сепсиса, ОРДС, гипоксемии (контроль сатурации, газов крови — PaO_2 , $PaCO_2$, лактата); продолжительность интенсивной антибактериальной терапии — не менее 10-14 дней, при стафилококковой и грамотрицательной флоре — до 21 дня.

Вследствие ОПЛ развивается ранняя ОДН, которая при отсутствии эффекта терапии прогрессирует до развития ОРДС. Принципиальная схема дыхательной поддержки при ВБП включает следующие последовательные этапы: в случаях снижения сатурации <92%, респираторного индекса (RI) 200-300 мм рт. ст. назначали оксигенотерапию под контролем пульсоксиметрии, скорость потока 4-6 л/мин, в течение 2 часов с перерывом 1 час (64% больных); если недостаточно, высокопоточковая оксигенотерапия (13-15 л/мин). При неэффективности (например, $PaCO_2 > 50$ мм рт. ст., $pH < 7,35$ ед., $PaO_2 < 60$ мм рт. ст., отсутствие прироста PaO_2/FiO_2) — перевод на неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, СИПАП-терапия (Continuous Positive Airway Pressure — CPAP)). При развитии ОРДС предпочтительны режимы PSV и BiPAP (Pressure Support Ventilation — PSV, аппараты Ventilistik LS, Ventimotion 2), чем CPAP. В течение первых суток нахождения в ОАИТ НИВЛ проводится постоянно с короткими перерывами длительностью 10-20 мин, давление на выдохе составляет от 4 до 20 см вод. ст. [1, 15, 20, 21].

Если НИВЛ противопоказана (лицевая травма) или после начала в течение 1 часа неэффективна, развивается ОРДС: сохранение ОДН при 100% по-

даче кислорода, сатурация <85%, ЧД >40 в мин, ЧСС >120 в мин, АД <100/60 мм рт. ст., PaCO₂ >60 мм рт. ст., pH <7,2 ед., PaO₂ <60 мм рт. ст., PaO₂/FiO₂ <200 мм рт. ст.; нестабильная гемодинамика, признаки нарушения сознания — показан перевод на ИВЛ (11% больных).

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

Независимо от режима ИВЛ, соблюдаем следующие параметры: по возможности FiO₂ 0,8-0,6-0,4; дыхательный объем — 6 мл/кг должной массы тела, минутный объем — 8-10 л/мин; аппаратная частота — 20-25 в мин; ПДКВ — 5-20 см вод. ст., давление «плато» — до 25-30 см вод. ст.; используем принципы концепции «baby lung». По возможности понижаем концентрацию кислорода, но с контролем сатурации ≥90-92%. На этом фоне проводим санацию бронхиального дерева каждые два часа, ежедневная санация с помощью фибробронхоскопа. При тяжелом ОРДС (PaO₂/FiO₂ ≤150 мм рт. ст.) возможны рекрутмент-маневр (открытие альвеол) путем создания CPAP 40 см вод. ст. в течение 40 сек, назначение пронопозиции [WHO, ERS, 2009-2016; 1, 15, 20-27].

Симптоматическое лечение включало назначение парацетамола (при гипертермии > 38 °С, в случаях гипоксемии лихорадка противопоказана, т.к. определяет дальнейшее падение сатурации), амброксола, ацетилцистеина или эрдостеина, диклофенака, тиотриазолина, низкомолекулярного гепарина, лактобактерий, иммуноглобулинов для в/в введения, филграстима, фенспирида, дыхательной гимнастики и др. по показаниям. Пациентам на ИВЛ комбинировали парентеральное и энтеральное питание, с быстрейшим возвратом к энтеральному питанию.

Зарегистрировали отрицательные последствия приема кортикостероидов до поступления в наш стационар, поэтому считаем возможным их назначение только при рефрактерной к адреномиметикам гипотонии [15, 20, 21]. В нашей практике у больных ВБП в начальном периоде гипотонии не наблюдали. В последующем, если развивался септический шок, отмечали рефрактерную гипотонию. Учитывая тесную связь между неблагоприятным прогнозом ВБП и сахарным диабетом, всем пациентам проводили коррекцию гипергликемии инсулином короткого действия. Достаточно часто впервые выявляли значимую гипергликемию. Во всех случаях это была манифестация диабета,

а не «стрессовая» гипергликемия — гликированный гемоглобин 6,6-7,2%.

В целом, особенностями течения ВБП 2009-2016 гг., инициированной вирусами гриппа А и В, другими ОРИ, являются:

- несоответствие начальных клинических, акультативных и рентгенологических показателей реальной тяжести повреждения легких и гипоксемии; ожидаемы ОПЛ и ОРДС;
- тяжелое течение и исход связаны с рефрактерной гипоксемией на фоне недостаточной эффективности противовирусных препаратов, антибактериальной терапии и адекватных показателей дыхательной поддержки;
- в первые дни необходим рестриктивный режим инфузионной терапии, который заключается в достижении отрицательного водного баланса на уровне минус 20% от введенной жидкости, затем «нулевой» баланс;
- риск ОПЛ, коллабироваия альвеол является основанием для дополнительного применения стимулятора сурфактанта (амброксол), муко-регулятора (ацетилцистеин, эрдостеин), антиоксиданта (Тиотриазолин);
- формирование острого бронхообструктивного синдрома обуславливает необходимость до-полнения β₂-агониста (сальбутамол/ипратропий), эуфиллина или доксифиллина;
- основными причинами смерти являются рефрактерная гипоксемия, сепсис; ведущими факторами риска летального исхода являются позднее поступление через 5-7 дней и более, сахарный диабет, ожирение, тяжелая сопутствующая патология (ХОЗЛ, ИБС, цирроз печени).

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

В эмпирической терапии больных ХОЗЛ групп А, В, 1-2-й ст. бронхообструкции, при отсутствии сопутствующих болезней, ОФВ₁ более 50% преимущество имеют аминопенициллины: амоксициллин (Амоксил) по 500 мг; амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) по 625 мг 3 раза в сутки; или макролиды: азитромицин (Азимед) в/в, внутрь по 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки или спирамицин. В качестве альтернативы — фторхинолоны: цiproфлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки или левофлоксацин (Флоксиум) по 500 мг 1 раз в сутки в/в, внутрь. Антибиотики назначают в течение 5-7 до 10-12 дней. Аналогичные подходы к выбору антибиотиков при инфекционном обострении хронического необструктивного бронхита.

Больным ХОЗЛ группы С, 3-й ст. бронхообструкции, с наличием сопутствующих заболеваний, ОФВ₁ 50-30% рекомендуют следующий выбор: защищенные от бета-лактамаз амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) в/в 1,2 г; ампициллин/сульбактам (Амписульбин) в/в 1,5 г 3 раза в сутки; или цефалоспорины II поколения цефуроксим (Кимацеф) в/в 1,5 г 3 раза в сутки; цефоперазон III поколения (Гепацеф), цефоперазон/сульбактам (Гепацеф комби) 2-4 г 2 раза в сутки; цефтазидим (Цефтам) 2 г 2-3 раза в сутки, цефтриаксон, цефподоксим; фторхинолон III-IV поколения: левофлоксацин (Флоксиум) в/в, внутрь 500 мг 1 раз в сутки; моксифлоксацин по 400 мг 1 раз в сутки или гатифлоксацин.

При ХОЗЛ группы D, 3-4-й ст. бронхообструкции, в возрасте более 65 лет, ОФВ₁ менее 30%, оксигенозависимости рекомендуют антибиотики с антисегментарной, антианаэробной активностью: фторхинолон III-IV поколения (левофлоксацин, Флоксиум; моксифлоксацин); или цефалоспорины III-IV поколения (цефоперазон/сульбактам, Гепацеф комби; цефтазидим, Цефтам; цефепим, Квадроцеф); карбапенем, например: меропенем (Мепенем) в/в 1 г 3 раза в сутки; дорипенем; плюс аминогликозид III поколения амикацин (Амицил) или азитромицин (Азимед). При тяжелом течении ХОЗЛ с клиникой декомпенсированной дыхательной недостаточности выполняем ночную пульсоксиметрию для определения показаний к длительной кислородотерапии и использования НИВЛ в домашних условиях.

Вследствие вирусной инициации в 85-90% случаев формируются инфекционные осложнения бронхиальной астмы. Чаще в виде острого слизистого или гнойного трахеита, бронхита, реже — ВБП. В эмпирической терапии, с учетом аллергического характера астмы, преимущество имеют макролиды, затем аминопенициллины. Например, азитромицин (Азимед) в/в, внутрь 500 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней; кларитромицин по 250-500 мг 2 раза в сутки или спирамицин. Полусинтетические аминопенициллины — амоксициллин (Амоксил) по 500 мг, особенно защищенный от бета-лактамаз амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) по 625 мг 3 раза в сутки. Далее, фторхинолоны — ципрофлоксацин II поколения по 500 мг 2 раза в сутки; левофлоксацин III поколения (Флоксиум) 500 мг 1 раз в сутки; моксифлоксацин, гатифлоксацин VI поколения по 400 мг 1 раз в сутки. Избранный антибиотик при инфекционном обострении бронхиальной астмы назначают в течение 7-10 дней. Аналогичный подход в случаях острого гнойного трахеобронхита.

Во многих случаях острый вирусный бронхит с бронхообструктивным синдромом трудно дифференцировать с интермиттирующим течением, манифестацией бронхиальной астмы. Тем более, что результаты пульсоксиметрии, спирометрии схожи. Поэтому таких пациентов ведем по прин-

ципам обострения бронхиальной астмы. В случаях вирусной бронхообструкции показатели спирометрии (например, ОФВ₁, ПОСВ₁) возвращаются к исходным в течение 5-6 недель. При этом помним, что у трети больных острым бронхитом с обструкцией в последующие 3 года формируется хронический бронхит или бронхиальная астма.

Следующей группой наиболее частых инфекционных осложнений ОРВИ, гриппа является патология отоларингологических органов [2-4, 13, 18]. Чаще всего встречаются острый экссудативный тонзиллофарингит, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит. Для определения бактериального тонзиллофарингита необходимо динамическое наблюдение за экссудатом на миндалинах. Это связано с тем, что при остром катаральном тонзиллофарингите этиологическим фактором являются вирусы, т. е. в данном случае антибиотики не показаны. Вместе с тем в динамике может присоединиться бактериальная флора или возможно ее выявление с момента манифестации данного инфекционного осложнения ОРВИ.

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

При остром бактериальном тонзиллофарингите, помимо санации полости рта, показан эмпирический выбор системных антибиотиков: амоксициллина (Амоксил) внутрь по 500 мг 3 раза в сутки, амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки. При течении средней тяжести или тяжелом адекватнее парентеральное применение амоксициллин/клавуланата (Амоксил-К) в/в 1,2 г 3 раза в сутки или ампициллин/сульбактама (Амписульбин) в/в 1,5 г 3 раза в сутки. С учетом нормализации температуры можно реализовать принцип ступенчатой терапии — с парентерального пути введения перейти на внутренний прием антибиотика.

При наличии противопоказаний к аминопенициллинам — макролид II поколения: кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки; спирамицин в/в 1,5 млн ЕД 3 раза в сутки, внутрь по 3 млн ЕД 2 раза в сутки. Самостоятельно или в комбинации с цефалоспорином I-II поколений: цефазолин в/в 0,5-1 г 3 раза в сутки, цефадроксил (Цефангин) по 500-1000 мг 2 раза в сутки, цефалексин; цефуроксим (Кимацеф) в/в 1,5 г 3 раза в сутки, внутрь по 250-500 мг 2 раза в сутки; или оральные цефалоспорины III поколения, например, цефподоксим 100-200 мг 2 раза в сутки. Во всех случаях продолжительность антибактериальной терапии острого бактериального тонзиллофарингита — 10 суток. Это объясняется известной этиологической ролью

в инициации ревматизма, острого гломерулонефрита, пиелонефрита, миокардита и др.

При подозрении на острый бактериальный риносинусит необходима консультация отоларинголога. Например, это связано с тем, что при наличии в придаточных пазухах носа экссудата необходимо решение вопроса о пункции. Затем определяют показания к эмпирическому выбору антибиотиков, который заключается в применении: амоксициллина (Амоксил) внутрь по 500 мг 3 раза в сутки; амоксициллин/клавуланата (Амоксил-К) внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки. В тяжелых случаях показано парентеральное применение амоксициллин/клавуланата (Амоксил-К) в/в 1,2 г 3 раза в сутки; ампициллин/сульбактама (Амписульбин) в/в 1,5 г 3-4 раза в сутки; или цефалоспорины II поколения: цефуроксим (Кимацеф) в/в 1,5 г 3 раза в сутки, затем внутрь по 250-500 мг 2 раза в сутки. При аллергии на бета-лактамы антибиотики: левофлоксацин (Флоксиум), азитромицин (Азимед), кларитромицин, спирамицин или клиндамицин.

В случае неэффективности эмпирического выбора антибиотиков на 2-3-е сутки, тяжелом течении бактериального риносинусита: фторхинолон III поколения левофлоксацин (Флоксиум) в/в 500-750 мг 1 раз в сутки, затем внутрь 500 мг/сут; IV поколения — моксифлоксацин, гатифлоксацин; цефалоспорины III поколения — цефтазидим (Цеф-тум) в/в струйно, капельно 1-2 г 2-3 раза в сутки; цефоперазон (Гепацеф) или цефоперазон/сульбактам (Гепацеф комби) в/в 2-4 г 2 раза в сутки; цефтриаксон (цефтриаксон/сульбактам) в/в 1-2 г 1-2 раза в сутки, цефотаксим; или линкомицин в комбинации с цефподоксимом. Разумеется, антибактериальную терапию проводят на фоне симптоматической. Прежде всего назначают лактобактерии, местные санационные мероприятия. Общая продолжительность назначения антибиотиков — от 7 до 10 дней, в зависимости от клинической динамики, достижения результата.

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

Антибиотиками первого выбора являются: амоксициллин (Амоксил) внутрь по 500 мг 3 раза в сутки, амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) внутрь по 625 мг 3 раза в сутки или 1000 мг 2 раза в сутки. В тяжелых случаях начинают с их парентерального применения: амоксициллин/клавуланат (Амоксил-К) в/в 1,2 г 2-3 раза в сутки, ампициллин/сульбактам (Амписульбин) в/в 1,5 г 3-4 раза в сутки.

В антибактериальной терапии острого среднего отита возможно назначение цефалоспорины II поколения: цефуроксим (Кимацеф) в/в 1,5 г 3 раза в сутки, затем внутрь по 250-500 мг 2 раза в сутки; цефалоспорины III поколения: цефтриаксон, цефподоксим; и/или макролиды II поколения: азитромицин в/в, внутрь (Азимед) 500 мг/сут в течение 3 дней; кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки; спирамицин в/в 1,5 млн ЕД 3 раза в сутки или внутрь по 3 млн ЕД 2 раза в сутки. Продолжительность антибактериальной терапии острого среднего отита — 10 дней.

Среди неинфекционных осложнений ОРИ, гриппа наблюдали: острый тубулоинтерстициальный нефрит, острую почечную недостаточность, парез кишечника, острый панкреатит, манифестацию сахарного диабета, сердечно-сосудистые осложнения (транзиторная ишемическая атака, острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, венозные и артериальные тромбозы). Развитие неинфекционных осложнений связано не столько с цитопатическим действием вирусов, сколько с патоиммунными механизмами [21].

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

Выводы

1. Развитие инфекционных и неинфекционных осложнений ОРИ, гриппа во многом связано с отсутствием вакцинопрофилактики, приема ППП или поздним его назначением на 2-3-й неделе болезни, особенно в группах риска.
2. Формирование тяжелых инфекционных осложнений ОРИ, гриппа связано с поздним поступлением в стационар (через 5-7 дней), соответственно, отсроченным назначением ППП и адекватной антибиотикотерапией.
3. Раннее ОПЛ, развитие ОРДС у больных ВБП определяют необходимость своевременной дыхательной поддержки — оксигенотерапии, высокопоточковой оксигенотерапии, НИВЛ, ИВЛ.
4. Неблагоприятные исходы ВБП связаны с поздним поступлением в стационар, отсутствием своевременного приема ППП и антибиотиков, рефрактерной гипоксемией, сепсисом; главными факторами риска являются сахарный диабет, ожирение, тяжелая сопутствующая патология (чаще сердечно-сосудистой системы и легких).

Список использованной литературы

1. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при ОДН: Метод. рек. — М.: НИИ Пульмонологии МЗРФ, 2010. — 40 с.
2. Березняков И.Г. Обзор новых североамериканских рекомендаций по диагностике и лечению острого риносинусита // *Болезни и антибиотики*. — 2012. — № 2. — С. 48-83.
3. Гордиенко С.М. Сезон-2016: вирус гриппа А/Н1N1 // *Здоров'я України*. — 2016. — № 2. — С. 8.
4. Гострий середній отит. Рекомендації ААП, 2013 // *Дитячий лікар*. — 2014. — № 8. — С. 15-32.
5. ГРВІ. Тактика дій лікаря загальної практики при захворюваннях органів системи дихання / За ред. Ю.І. Феценка. — К., 2015. — С. 92-107.
6. Бобылева З.Д. Грипп и пневмония, обусловленные вирусом А/Н1N1 // *Пульмонология. Прилож.: Грипп*. — 2010. — С. 15-20.
7. Богадельников И.В. Грипп — неотъемлемый компонент человеческого биоценоза // *Новости мед. и фарм.* — 2010. — № 21. — С. 18-19.
8. Горенков Р.В. Актуальные вопросы диагностики и лечения ОРЗ // *Мед. неотлож. сост.* — 2011. — № 3. — С. 105-109.
9. Гриневич О.Й., Маркович И.Г. Грип Н1N1: уроки пандемії // *Укр. мед. часопис*. — 2010. — № 5. — С. 28-32.
10. Колобухина Л.В. Стратегия ранней противовирусной терапии при гриппе // *Пульмонология. Прилож.: Грипп*. — 2010. — С. 9-14.
11. Мавродий В.М. Справочник по неотложной и интенсивной терапии. — 5-е изд. — К.: Издатель Заславский А.Ю., 2016. — 582 с.
12. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций // *Рус. мед. ж.* — 2010. — № 2. — С. 77-82.
13. Острый бактериальный риносинусит у детей и взрослых. Рекомендации IDSA/ААИБ, 2012 // *Дитячий лікар*. — 2013. — № 1. — С. 74-78.
14. Перцева Т.А. ОРВИ // *Укр. мед. часопис*. — 2012. — № 5. — С. 67-70.
15. Пилипенко М.М., Шлапак І.П. Пневмонія в практиці лікаря-анестезіолога // *Анестезіологія та інтенсивна терапія. Т. 2.* / За ред. І.П. Шлапака. — К.: Фенікс, 2015. — С. 57-117.
16. Протокол екстреної меддопомоги «ГРІ, грип» // *Наказ МОЗУ № 34*. — 2014.
17. Про затвердження меддокументів зі стандартизації меддопомоги при групі та ГРІ // *Наказ МОЗУ № 499*. — 2014.
18. Руководство ААО по лечению синусита у взрослых // *Здоров'я України*. — 2016. — № 1. — С. 15-17.
19. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии // *Пульмонология. Прилож.: Грипп*. — 2010. — С. 3-8.
20. Шлапак І.П. Интенсивная терапия острого повреждения легких при тяжелых респираторных вирусных инфекциях. — К.: Агат-принт, 2011. — 136 с.
21. Шлапак І.П., Голубовська О.А., Галушко О.А. Грип: клініка, діагностика та інтенсивна терапія // *Остр. и неотлож. сост.* — 2015. — № 5. — С. 53-62.
22. http://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2013/02000/Noninvasive_ventilation___practical_advice.2.aspx
23. http://journals.lww.com/co-criticalcare/Fulltext/2000/02000/Noninvasive_ventilation_in_intensive_care_unit.2.aspx
24. <http://erscongress.org/programme-2015/educational-programme/postgraduate-courses.html> (PG4 Postgraduate course Multidisciplinary approach to noninvasive ventilation)
25. http://www.who.int/ith/diseases/si_iAh1n1/en/
26. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02107183>
27. <http://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-ingavirina-na-ultrastrukturnye-osobennosti-morfogeneza-adenovirusnoy-infektsii-in-vivo>

Надійшла до редакції 29.04.2016

ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS: INFECTIOUS AND NONINFECTIOUS COMPLICATIONS

V.M. Mavrodiy, V.Y. Artyomenko, A.P. Smoljanoy

Summary

The article presents the experience of acute respiratory infections and influenza in 2009-2016, the list of infectious and non-infectious complications of acute respiratory infections, influenza, objective research and indications for hospitalization. The conclusion about the need for early admission of direct antivirals. In all cases of identification of viral- bacterial pneumonia (VBP) should be recommended a hospitalization due to a high risk of rapid formation of acute lung injury (ALI), acute respiratory distress syndrome (ARDS), especially in patients with obesity, diabetes and in cases of late referral. The main treatment strategy is the use of direct antivirals and antibiotics. Presented respiratory support with the use of non-invasive and mechanical ventilation. The choice of antibiotics depends on the severity and type of infectious complications, the risks of strains resistant to methicillin.

Keywords: acute respiratory infections (ARI), influenza, direct antivirals, antibiotics, respiratory support.