

## ЛЕКЦИИ

## Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких

Е.А. Бородулина<sup>1</sup>, Я.Е. Ширококов<sup>1</sup>, Е.П. Гладунова<sup>1</sup>, Д.А. Кудлай<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, <sup>2</sup>ФГБУ Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, Москва, <sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет)

### Для корреспонденции:

Е.А. Бородулина,  
Самарский ГМУ  
Минздрава РФ,  
443099, г. Самара, ул.  
Чапаевская, 89  
borodulinbe@yandex.ru

### Для цитирования:

Бородулина Е.А.,  
Ширококов Я.Е.,  
Гладунова Е.П., Кудлай  
Д.А. Диагностика и фармакотерапия вирус-ассоциированных поражений легких. Клин фармакол тер 2020;29(3):61-66.  
[Borodulina EA, Shirobo-  
kov YE, Gladunova EP,  
Kudlay DA. Virus-associated lung disease. Kliniches kay farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):61-66 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66.

В последние годы вирусные инфекции характеризуются выраженной пневмотропностью, приводящей к развитию пневмоний, которые занимают ведущее место среди причин смертности от инфекционных заболеваний. Вирусные инфекции могут быть причиной многочисленных системных нарушений организма, однако осложнения со стороны нижних дыхательных путей остаются наиболее распространенными и серьезными их последствиями. В обзоре литературы обсуждаются этиологические факторы, клинические проявления и методы лечения вирус-ассоциированных пневмоний.

**Ключевые слова.** *Вирусные инфекции, пневмония.*

Одной из причин возникновения пневмонии являются респираторные вирусные инфекции. Наиболее патогенным всегда был вирус гриппа, но в 2019 году появился коронавирус, превзошедший по распространенности все ранее известные. Пневмонии, являющиеся осложнением вирусных инфекций, отличаются как по клиническим, так и по рентгенологическим проявлениям. За последние десять лет было несколько пандемических вспышек, вызванных различными вирусами, которые характеризовались тяжелым течением и повышенной смертностью.

В 2009 году жители планеты столкнулись с пандемией гриппа, вызванной высокопатогенным штаммом вируса А(H1N1)/Калифорния/04/09 (А(H1N1)pdm). К 11 октября 2009 г. в мире было зарегистрировано 399 тыс. случаев лабораторно подтвержденного пандемического гриппа и 4735 смертельных исходов, а к марту 2010 г. — уже 17700 летальных случаев. В большинстве случаев такой исход был обусловлен тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией [1]. В 2010–2011 гг. в крупных городах европейской части России показатель детекции

сезонных штаммов вируса гриппа А (H3N2) и В был значительно ниже такового А (H1N1)pdm09 (7,6% и 6,3% против 86,1%). В эпидсезоне 2011–2012 гг. доминирующим был вирус гриппа А (H3N2) (72,0%), в то время как доля вируса гриппа В составила 21,0%, вируса гриппа А (H1N1) pdm09 — 2,2%. Эпидемический подъем заболеваемости гриппом 2012–2013 гг. в Европе был связан с преобладанием в циркуляции пандемического варианта вируса гриппа (H1N1) pdm09 (8–84%) [2].

Наиболее распространена в природе короновирусная инфекция, которая регистрируется в течение всего года. Подъем заболеваемости отмечается зимой и ранней весной, когда ее эпидемическая значимость колеблется от 15,0 до 33,7% [3]. В конце 2019 г. в Ухане (провинция Хубэй, Китай) были зарегистрированы случаи пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. В последующем новая короновирусная инфекция (COVID-19) быстро распространилась по всему миру, затронув более двухсот стран. Данный вирус характеризуется высокой контагиозностью, быстрым развитием двусторонних пневмоний, сопровождающихся дыхательной недостаточностью и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), и высокой смертностью среди людей пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями [4,5]. На 3 марта 2020 года в мире было зарегистрировано 90870 подтвержденных случаев SARS-CoV-2 инфекции, из которых 3112 (3,4%) привели к летальному исходу [4]. В конце августа число инфицированных превысило 24 млн человек.

Вирус-ассоциированные пневмонии характеризуются тяжелыми проявлениями и высокой смертностью. Большинство госпитализированных с пневмонией пациентов с лабораторно подтвержденной вирусной инфекцией поступают в отделения интенсивной терапии (ОИТ) [4–7]. По данным

многочисленных исследований, у больных пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа (H1N1), острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) развивался в 29,0-90,6% случаев, а летальность варьировалась от 17% до 43% в зависимости от группы населения [6,8].

В основе патогенеза COVID-19 лежит реакция иммунной системы человека. При заражении клетки SARS-CoV-2 РНК вируса реплицируется с помощью вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразы. Полученное потомство вирионов выходит из зараженной клетки почкованием, образуя новые оболочки за счет мембраны клетки хозяина. То есть SARS-CoV-2 заражает и захватывает клетки хозяина, но, в отличие от безоболочечных вирусов, не лизирует клетки и прямого повреждающего действия на инфицированные клетки не оказывает. Само же поражение легких связано с иммунной системой человека, которая атакует и убивает инфицированные вирусом клетки [9].

Основным органом, который поражается при COVID-19, как уже было отмечено выше, являются легкие. Существуют разные мнения по поводу патогенеза поражения легких. Часть исследователей считает, что ведущим в патогенезе является воздействие вируса на газообмен в легких путем связывания с порфирином. Транспорт кислорода к тканям и углекислого газа к легким осуществляется за счет гемоглобина. Гем состоит из иона железа и белка порфирина. В исследованиях показано, что белок, кодируемый геном OPC8, и поверхностный гликопротеин SARS-CoV-2 могут связываться с порфирином, в то время как белки, кодируемые генами OPC1, OPC3 и OPC10, могут оказывать влияние на 1-бета-цепочку гемоглобина. Под воздействием вируса нарушается способность гемоглобина транспортировать кислород и углекислый газ, в связи с чем на фоне измененного газообмена развивается острое поражение легких [10,11].

Клиническая картина COVID-19 у большинства пациентов неспецифична и не позволяет поставить диагноз заболевания вне периода эпидемии. Согласно действующим рекомендациям, КТ-диагностика является чувствительным методом диагностики пневмонии при SARS-CoV-2 инфекции, в том числе не подтвержденной результатами ПЦР. Другие лабораторные и инструментальные методы позволяют оценить органное поражение и тяжесть состояния пациента [12].

Несмотря на накопленный при предшествующих пандемиях опыт диагностики и лечения вирусных инфекций, летальных исходов при сегодняшних подъемах заболеваемости избежать не удастся. Во все периоды было отмечено, что летальные исходы чаще регистрировались у лиц, поздно обратившихся за медицинской помощью и относящихся к группам высокого риска (пациенты с ожирением, хронической алкогольной интоксикацией, сахарным диабетом, беременные женщины и др.) [13,14].

В течение последнего десятилетия доминирующими бактериальными возбудителями грипп-ассоциированной бактериальной пневмонии остаются *S. pneumoniae* и

*S. aureus*. Данная тенденция особенно выражена в отношении пациентов, нуждающихся в госпитализации. В исследовании, проведенном в США в 2009 году, у пациентов с гриппом А H1N1 (pdm09), поступивших в ОИТ, *S. aureus* был выделен почти в одной трети случаев [15]. В аналогичных исследованиях в Австралии *S. aureus* был обнаружен у 26% пациентов (13 из 50) [16,17].

Наличие *S. aureus* является одним из предикторов высокой смертности. Rice и соавт. показали, что среди пациентов, госпитализированных в ОИТ с грипп-ассоциированной бактериальной пневмонией, наличие *S. aureus* ассоциировалось с увеличением относительного риска смерти в 2,82 раза [18]. Наиболее высоким уровнем устойчивости к антибактериальным препаратам обладает метициллин-резистентный *S. aureus* (MRSA) [18]. Во многих исследованиях *S. aureus* был наиболее часто встречающимся возбудителем, за которым следовали *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae*. Наиболее вероятными возбудителями бактериальной пневмонии, которая регистрируется на второй неделе от начала заболевания гриппом, являются MRSA, *H. influenzae*, грамотрицательные микроорганизмы [19,20].

Клиническая картина сезонного гриппа в типичных случаях характеризуется внезапным началом, выраженными симптомами интоксикации с первых часов заболевания (озноб, головная боль, головокружение, боль при движении глазных яблок, нарастающая слабость, артралгия и миалгия, анорексия), высокой лихорадкой с повышением температуры тела до 38,5-40°C. Отмечаются вялость, слабость, ломота в теле и мышцах [6,13,21-28]. При осмотре обращают на себя внимание гиперемия кожи и одутловатость лица, склерит, конъюнктивит, возможен цианоз губ. Геморрагический синдром проявляется в виде носовых кровотечений (иногда обильных, повторных, продолжительных), появления петехий на коже и слизистых оболочках [1,19,25,26]. Катаральный синдром присоединяется на фоне вышеперечисленных признаков токсикоза через несколько часов/суток и проявляется прежде всего трахеитом (заложенность, саднение за грудиной, сухой кашель) и ринитом (как правило, без ринореи) [13,22,23]. Продолжительность лихорадочного периода при неосложненном гриппе обычно не превышает 5 дней.

Пациенты с пневмонией предъявляют жалобы на кашель [13,19,21,27-29]. Непродуктивный кашель, как правило, регистрируется у пациентов с нетяжелой пневмонией (84%), продуктивный кашель (54%) — у больных с тяжелой пневмонией [28]. При наличии продуктивного кашля у пациентов обеих групп наблюдается выделение мокроты слизистого и слизисто-гнойного характера. Доля пациентов со слизистой мокротой среди пациентов с нетяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии была достоверно выше (48%), чем среди больных с тяжелым течением заболевания (22%). Выделение слизисто-гнойной и гнойной мокроты у пациентов с тяжелой пневмонией наблюдалось чаще (39,6% и 15,6%, соответственно), чем у больных с нетяжелой пневмонией (19,0% и 4,2%). Кровохарканье

отмечается только у больных с тяжелой пневмонией (8,2%) [28]. Кроме того, у пациентов с тяжелым течением пневмонии чаще отмечают укорочение перкуторного звука (65,6% против 38,3%;  $p < 0,05$ ), жесткое дыхание (73,9% против 41,0%;  $p < 0,05$ ) и крепитацию (18,7% против 5,5%;  $p < 0,05$ ) [28].

Объем обследования пациентов с пневмонией, развившейся на фоне гриппа, определен клиническими рекомендациями [30]. По показаниям часто проводят дополнительные лабораторные и инструментальные исследования, например, исследование свертывающей способности крови, компьютерную томографию, фибробронхоскопию, ультразвуковые исследования, плевральную пункцию с цитологическим, биохимическим и микробиологическим исследованием плевральной жидкости и др. [30,31]. При поступлении характерным лабораторным признаком, вне зависимости от тяжести течения заболевания, является палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы крови. У пациентов с тяжелой пневмонией может отмечаться выраженная лимфопения [28]. Однако, в исследовании М.А. Харитоновой и соавт. у больных вирусно-бактериальной пневмонией отсутствовали характерный для бактериального воспаления палочкоядерный сдвиг в формуле крови и склонность к лимфопении, наблюдавшаяся у пациентов с бактериальной пневмонией [29].

При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии наблюдаются повышение СОЭ и незначительное повышение количества лейкоцитов в крови [24,27,28], хотя у 41% больных может быть выявлена лейкопения [28]. Следует отметить, что частота лейкоцитоза нарастает при более поздней госпитализации (6-й день и более), а лейкопения чаще встречается у пациентов, которые поступают в стационар в первые дни болезни. Тромбоцитоз регистрируется в 31,2% случаев, а тромбоцитопения — в 68,8% [28]. Количество тромбоцитов в крови значительно чаще снижено 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 [28,29,32]. При нетяжелой пневмонии количество лейкоцитов в крови было нормальным у 23,3% пациентов, лейкоцитоз отмечался у 57,5%, а лейкопения — у 19,2%. Количество тромбоцитов в крови в 80,8% случаев оставалось в пределах нормы [28].

При поступлении в лечебное учреждение у пациентов с тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией могут быть выявлены повышение активности МВ-фракции креатинфосфокиназы, аминотрансфераз, сывороточного уровня креатинина, снижение содержания общего белка и повышение концентрации С-реактивного белка, что расценивается как проявление полиорганной недостаточности на фоне эндогенной интоксикации [24,26,28,29].

Наиболее важное значение в диагностике вирусно-бактериальной пневмонии имеют рентгенография и

компьютерная томография органов грудной клетки, которые позволяют не только визуализировать пневмоческую инфильтрацию, но и оценить динамику патологического процесса и полноту выздоровления [19]. При вирусно-бактериальной пневмонии часто отмечается “застывшая” рентгенологическая картина, характеризующаяся очень медленной динамикой выявленных изменений [33,34]. У большинства пациентов регистрируется двухстороннее асимметричное полисегментарное поражение легких [24,27,28,33,35,36]. Могут быть выявлены крупные интенсивные инфильтраты [33–36]. При компьютерной томографии характерны два признака: консолидация (инфильтрация, заполнение просвета альвеол патологическим субстратом) легочной ткани и “матовое стекло” (признак альвеолита, уплотнение стенок альвеол) [33,35,36]. Консолидация с тенденцией к перибронхиальному расположению у большинства больных превалирует над “матовым стеклом”. Реже отмечаются хаотические участки консолидации [27,33]. При появлении вышеперечисленных симптомов необходимы госпитализация и лечение в специализированном стационаре [31].

Препаратами выбора в лечении гриппа считают ингибиторы вирусной нейраминидазы осельтамивир и занамивир, эффективность которых доказана в международных клинических исследованиях (категория доказательств А) [25,27,31,37,38]. Препараты данной группы высокоселективно ингибируют поверхностный фермент вируса гриппа, в том числе все известные подтипы нейраминидазы вируса гриппа А, блокируя репликацию вирусов гриппа А и В и препятствуя высвобождению новых вирусных частиц из инфицированных клеток, взаимодействию вирусов с поверхностью эпителиальных клеток дыхательных путей и их инфицированию [13,37]. Ингибиторы нейраминидазы снижают частоту осложнений и смертность пациентов, госпитализированных с гриппом, в том числе с пневмонией, и должны быть использованы даже при подозрении на грипп [39]. В клиническом исследовании у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом лечение осельтамивиром по сравнению с плацебо значительно уменьшало продолжительность заболевания (на 25–32%) и тяжесть клинических проявлений болезни (на 18–38%) [40]. В то же время в исследовании В. Michiels и соавт. использование ингибиторов нейраминидазы не оказывало значимого влияния на развитие осложнений у больных гриппом. Однако авторы отметили, что “*занамивир и осельтамивир эффективны в качестве профилактического средства у пациентов с лабораторно подтвержденным сезонным гриппом и гриппом А(H1N1) независимо от времени использования (до контакта или после контакта)*” [41]. Т. Jefferson и соавт. также не выявили улучшения клинических результатов лечения гриппа при применении ингибиторов нейраминидазы, хотя их профилактическое применение снижало риск развития клинических симптомов вирусной инфекции. При принятии решения об использовании ингибиторов нейраминидазы для профилактики или лечения гриппа и его ослож-

нений авторы рекомендуют учитывать баланс между пользой и возможным вредом такого лечения [42].

G. Chowell и соавт. показали, что летальность пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А/Н1N1 в Мексике в период активного применения противовирусных препаратов в апреле-июле 2009 г. была в 2-3 раза ниже, чем в период низкого применения противовирусных препаратов в августе-декабре 2009 г. У пациентов с гриппоподобным заболеванием и лабораторно подтвержденным А/Н1N1, получавших противовирусные препараты, летальность была в 1,5-1,9 раза ниже, чем у пациентов, которым не проводилась противовирусная терапия [43].

По данным мета-анализа 78 исследований у 29234 пациентов с гриппом А Н1N1, госпитализированных со 2 января 2009 г. по 14 марта 2011 г., применение ингибиторов нейраминидазы ассоциировалось со снижением риска смерти (скорректированное отношение шансов [ОШ] 0,81; 95% ДИ 0,70–0,93;  $p=0,0024$ ). Раннее лечение (в течение 2 дней после появления симптомов) по сравнению с более поздним привело к более значительному снижению риска смерти (ОШ 0,48; 95% ДИ 0,41–0,56;  $p<0,0001$ ) [44].

При проведении противовирусной терапии следует учитывать следующие правила:

1. Лечение должно быть начато как можно раньше: в течение 48 ч от начала заболевания.

2. Перед назначением противовирусных препаратов не следует ожидать лабораторного подтверждения гриппа, поскольку это задерживает начало терапии, а отрицательный экспресс-тест не опровергает диагноз гриппа (чувствительность тестов составляет 10-70%).

3. Больным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания противовирусные препараты необходимо назначать и в более поздние сроки.

При наличии пневмонии, согласно международным рекомендациям, антибактериальная терапия должна быть назначена эмпирически в течение ближайших 4 ч. Показатель относится к числу индикаторов, по которым оценивается качество оказания лечебной помощи [20,37,38,45]. Режим антибактериальной терапии пневмонии должен охватывать широкий спектр бактериальных возбудителей. Рекомендуется назначение парентеральных цефалоспоринов III или IV поколения в сочетании с фторхинолонами и/или парентеральным антибиотиком из группы макролидов [13,19,20]. Так как основной мишенью поражения при гриппе являются дыхательные пути, целесообразно применять ингаляционные формы антибиотиков [13]. Вторичная вирусно-бактериальная пневмония, которая развивается к концу первой недели от момента заболевания гриппом, чаще всего вызвана *S. pneumoniae*, *S. aureus* или *H. influenzae*. В этой ситуации предпочтительно использовать следующие сочетания антибиотиков: цефалоспорин III поколения ± макролид или защищенный аминопенициллин ± макролид [19,20,31]. В случае развития бактериальной пневмонии на второй неделе обосновано назначение следующих препаратов (в различных комби-

нациях): цефалоспорин IV поколения ± макролид, карбапенем, ванкомицин, линезолид [19,20]. При пневмониях средней степени тяжести цефалоспорин (например, цефтриаксон) вводят внутривенно, а макролид (азитромицин, кларитромицин) – внутрь [19]. При пневмониях тяжелого течения цефалоспорины III-IV поколения назначают внутривенно в сочетании с макролидами (эритромицин, азитромицин, кларитромицин). Респираторные фторхинолоны, такие как левофлоксацин или моксифлоксацин, применяются как в виде монотерапии, так и в комбинации с цефалоспорином III поколения [19,20,31]. В тяжелых случаях, а также при неэффективности предыдущей антибактериальной терапии назначают карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин) в сочетании с гликопептидом ванкомицином [9].

Необходимо избегать применения препаратов слишком широкого спектра и слишком длительной терапии, чтобы избежать селекции антибиотикорезистентных штаммов. Имеются данные о том, что более чем в 40% случаев спектр активности назначаемых препаратов является избыточно широким, в 33% случаев терапия проводится без показаний [45]. При рациональном использовании антибиотиков потребность в анти-микробных препаратах снижается на 22-36%, что сопровождается существенным уменьшением затрат многопрофильных ЛПУ [45].

Для эффективной терапии пневмонии необходимо учитывать чувствительность бактерий в данном регионе/лечебном учреждении и чувствительность микрофлоры у конкретного пациента. Локальные данные по антибиотикорезистентности возбудителей являются решающим фактором при выборе лекарственных препаратов. В России отмечается умеренная, но увеличивающаяся с годами резистентность пневмококка к β-лактамам антибиотикам (пенициллину, амоксициллину, амоксициллину/клавуланату), цефалоспорином (цефтриаксону, цефатоксиму), быстро нарастающая резистентность к макролидам [45,46]. В стандартах специализированной медицинской помощи при внебольничной пневмонии и публикациях ряда авторов предлагается использование азитромицина, хотя в последние годы его эффективность при респираторных инфекциях подвергается сомнению. В некоторых регионах России выявлен высокий уровень резистентности пневмококка к азитромицину. Этот препарат исключен из последних зарубежных и российских рекомендаций по лечению заболеваний дыхательных путей как малоэффективный антибиотик [46]. В России также установлен высокий уровень устойчивости к тетрациклину (около 30%) и клотримазолу (около 25%), диктующий необходимость отказаться от использования данных препаратов в терапии внебольничной пневмонии.

В большинстве практических рекомендаций различных стран эксперты советуют начинать лечение с антибиотика узкого спектра, предпочтительно β-лактама. В настоящее время появились сообщения о ферментах карбапенемазах, которые вырабатываются *Enterobacte*



*ria ceae*, *Klebsiella pneumonia* и *Pseudomonas aeruginosa*. Существует опасность быстрого распространения таких штаммов. Гены этих бактерий несут детерминанты устойчивости и к другим классам антибактериальных препаратов – аминогликозидам и фторхинолонам [45,46]. Макролиды рекомендуется относить к препаратам 2-й и даже 3-й линии в терапии респираторных инфекций, ограничиваясь только 16-членным джозамицином и 14-членным кларитромицином.

В настоящее время не существует доказанных методов лечения COVID-19, направленных на подавление активности вируса. Во многих странах пациенты получают off-label такие препараты, как хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, лопинавир, ритонавир, фавипиравир, ремдесивир, рибавирин, интерферон, реконвалесцентная плазма, стероиды, ингибиторы интерлейкина-6 [12].

При развитии пневмонии на фоне вирусной инфекции часто возникает необходимость назначения адекватной респираторной поддержки в ОИТ от ингаляции увлажненным кислородом, неинвазивной вентиляции легких, ингаляционной небулайзерной терапии до ИВЛ [20,24,32]. Очень важным является быстрый выбор респираторной поддержки. Неоправданная задержка выполнения интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки, также как и преждевременное ее применение могут ухудшить прогноз. Стратегическая цель респираторной поддержки при развитии ОРДС заключается в обеспечении адекватного газообмена и минимизации потенциального повреждения легких [31,47]. Пря тяжелой рефрактерной гипоксемии ( $PO_2/FiO_2 < 50$ ) пациентам с ОРДС показано проведение экстрапоролевой мембранной оксигенации крови (ЭКМО) [31,52].

Несмотря на полученный опыт лечения пациентов с COVID-19, вопросы по выбору медикаментозной терапии остаются. Необходимы анализ эффективности лекарственных препаратов и методов респираторной поддержки, повышение качества мониторинга проводимого лечения в существующих условиях не только на госпитальном, но и на амбулаторном этапе [12]

### Заключение

Инфекционные заболевания, вызванные РНК-содержащими вирусами, имеют целый ряд клинических особенностей. В данном обзоре описаны характеристики вирус-ассоциированной пневмонии и факторы, способствующие ухудшению течения заболевания и смертности. Терапия вирус-ассоциированной пневмонии, в том числе вызванной вирусом гриппа, заключается в использовании комплексного подхода, который включает в себя применение противовирусных препаратов (осельтамивир, занамивир) и комбинации антимикробных средств (цефалоспорины III-IV поколений, макролиды, карбапенемы и др.). В настоящее время отсутствуют единые подходы к лечению вирус-ассоциированной пневмонии. Существующие схемы лечения практически не отличаются от схем лечения бактери-

альной пневмонии. При этом от практического здравоохранения требуется наиболее рациональное использование средств, что диктует необходимость выбора не только эффективного, но и экономически выгодного лечения. Однако, на сегодняшний день отсутствует единая клинически и фармакоэкономически оптимальная, принятая большинством авторов тактика лечения вирус-ассоциированной пневмонии.

### Конфликт интересов: нет.

1. Мальхин Ф.Т., Титоренко Е.В., Шутко И.С. и др. Особенности гриппозных пневмоний у пациентов пульмонологического стационара в период эпидемии гриппа А(H1N1) PDM 09. Архив внутренней медицины 2010;2(4): 26–9 [Malyhin FT, Titorenko EV, Shutko IS, et al. Features of influenza pneumonia in pulmonology patients during epidemic of influenza A(H1N1) PDM 09. Arhiv vnutrennej mediciny 2010;2(4):26–9 (In Russ.)].
2. Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Бурцева Е.И. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) pdm09 в эпидсезоне 2012–2013 гг. в г. Москве. Вопросы вирусологии 2013;1:90–101 [Kolobuhina LV, Shelkanov MY, Burceva EI, et al. Clinical and epidemiological characteristics of influenza A (H1N1) pdm09 during 2012-2013 season in Moscow. Voprosy virusologii 2013;1:90–101 (In Russ.)].
3. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Дерябин П.Г. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2015;(4):35–42 [Lvov DK, Kolobuhina LV, Deryabin PG. Coronavirus infection. The severe acute respiratory syndrome. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye 2015;(4):35–42 (In Russ.)].
4. Ge H, Wang X, Yuan X et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2020;39(6):1011–9.
5. Harapan H, Itoh N, Yufika A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. J Infect Public Health 2020;13(5):667–73.
6. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, et al. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. Postgrad Med 2019;131(5):299–308.
7. Rodriguez A. First influenza season after the 2009 pandemic influenza: report of the first 300 ICU admissions in Spain. Med Intensiv 2011;35(4):208–16.
8. Estenssoro E, Ríos FG, Apezteguía C, et al. Pandemic 2009 influenza A in Argentina: A study of 337 patients on mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 2010;182(1):41–8.
9. Abdulmir AS, Hafidh RR. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children. Electron J Gen Med 2020;17(4):1–4.
10. Веселова Е.И., Русских А.Е., Каминский Г.Д. и др. Новая коронавирусная инфекция. Туберкулез и болезни легких 2020;98(4):6–14 [Veselova EI, Russkikh AE, Kaminskij GD, et al. New coronavirus infection. Tuberkulez i bolezni legkikh 2020;98(4):6–14 (In Russ.)].
11. Liu W, Li H. COVID-19: Attacks the I-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. ChemRxiv 2020;1:31.
12. Самородская И.В., Ключников И.В. Проблемы диагностики и лечения COVID-19 на клиническом примере. Врач 2020;31(4):19–25 [Samorodskaya I, Klyuchnikov I. The problems of COVID-19 diagnosis and treatment: a clinical case example. Vrach 2020;31(4):19–25 (In Russ.)].
13. Мальшев Н.А., Базарова М.В., Кареткина Г.Н. и др. Особенности пандемического гриппа А (H1N1) pdm09. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2013;2(3):12–8 [Malyshev NA, Bazarova MV, Karetkina GN, et al. Features of pandemic influenza A (H1N1) pdm09. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obucheniye 2013;2(3):12–8 (In Russ.)].
14. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е., Пovalяева Л.В. и др. Предикторы летальности от внебольничной пневмонии в современных условиях работы пульмонологического центра. Вестник современной клинической медицины 2015;8(4):19–22 [Borodulina EA, Borodulin BE, Povalyeva LV, et al. Predictors of mortality from community-acquired pneumonia in the modern conditions of the pulmonology center. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny 2015; 8(4):19–22 (In Russ.)].
15. Campioglio A, Mubareka S. Influenza-associated bacterial pneumonia; managing and controlling infection on two fronts. Expert Rev Anti-Infect Ther 2015;13: 55–68.
16. Blyth CC, Webb SAR, Kok J, et al. The impact of bacterial and viral co-infection in severe influenza. Influenza Other Respir Viruses 2013;7(2):168–76.
17. Hayashi Y, Vaska VL, Baba H, et al. Influenza-associated bacterial pathogens in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection: Impact of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Queensland, Australia. Intern Med J 2012;42(7):755–60.
18. Rice TW, Rubinson L, Uyeki TM, et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. Crit Care Med 2012;40(5):1487–98.
19. Ландышева Ю.С., Доровских В.А. (ред.) Пневмонии в период пандемии гриппа А/H1N1 sw1. Благовещенск: ООО ПКИ “Зея”; 2011.
20. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф. и др. Организация медицинской помощи больным с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/H1N1. Общая реаниматология 2010;6(2):15–20 [Shapovalov KG, Belokrinitskaya TE, Liga VF, et al. Organizing medical care to patients with severe pneumonias in the presence of A/H1N1 Influenza. Obshchaya reanimatologiya 2010;6(2):15–20 (In Russ.)].
21. Лешенко И.В., Кривоногов А.В. Особенности течения пневмонии при пандемическом гриппе А/H1N1/09. Пульмонология 2011;6:62–8 [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Character features of community-acquired pneumonia during

- the pandemic influenza A/N1N1/2009. Pul'monologiya 2011;6:62–8 (In Russ.).
22. Зыкова О.А., Свистунова Н.В., Никольская М.В. и др. Клинический случай тяжелого гриппа A/(H1N1)pdm09, осложненного пневмонией у пациента из группы риска. Eur Res 2016;5(16):93–6 [Zykova O, Svistunova N, Nikol'skaya M, et al. A clinical case of severe influenza A/(H1N1)pdm09, complicated by pneumonia, in a patient from the groups risk. Eur Res 2016;5(16):93–6 (In Russ.).]
  23. Орлова Н.В., Зайцева А.А., Стажинский А.Н. и др. Клинический случай тяжелого течения гриппа A/H1N1. Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2018;7(2):122–7 [Orlova NV, Zajceva AA, Stazhinskij AN, et al. A clinical case of severe influenza A/H1N1. Infekcionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie 2018;7(2):122–7 (In Russ.).]
  24. Харитонов М.А., Салухов В.В., Журкин М.А. и др. Внебольничная пневмония вирусно-бактериальной этиологии у лиц молодого возраста: актуальные аспекты клинико-лабораторной диагностики. Вестник российской военно-медицинской академии 2018;63(3):122–7 [Haritonov MA, Salukhov VV, Zhurkin MA, et al. Community acquired pneumonia of viral-bacterial etiology in young people: actual aspects of clinical and laboratory diagnostics. Vestnik rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii 2018;63(3):122–7 (In Russ.).]
  25. Шубин И.В., Чучалин А.Г. Диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и триппозной пневмонии. Поликлиника 2007;2–1:78–81 [Shubin IV, Chuchalin AG. Diagnosis and treatment of acute respiratory viral infections, influenza and influenza pneumonia. Polyclinica 2007;2–1:78–81 (In Russ.).]
  26. Ярошецкий А.И., Гришан А.И., Астахов А.А. и др. Интенсивная терапия гриппа А (H1N1) PDM 2009 осложненного течения. Анестезиология и реаниматология 2017;62(4):315–24 [Yaroshetsky AI, Grishan AI, Astakhov AA, et al. Intensive care of influenzae A(H1N1) PDM 2009 with complicated course. Anesteziologiya i reanimatologiya (Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology) 2017;62(4):315–24. (In Russ.).]
  27. Колобухина Л.В., Буршева Е.И., Шелканов М.Ю. и др. Эпидемический сезон 2013–2014 гг. Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия гриппа. Терапевтический архив 2014;86(10):52–9 [Kolobukhina LV, Burtseva EI, Shchelkanov MYu. The 2013–2014 epidemic season. Hospital monitoring and antiviral therapy for influenza. Terapevticheskij Arkhiv 2014;86(10):52–9 (In Russ.).]
  28. Сергеева И.В., Демко И.В. Особенности течения внебольничной пневмонии на фоне гриппа A(H1N1)pdm09. РМЖ 2017;18:1280–5 [Sergeeva IV, Demko IV. Features of the course of community-acquired pneumonia on a background of influenza A(H1N1)pdm09. RMJ 2017;18:1280–15 (In Russ.).]
  29. Харитонов М.А., Журкин М.А., Иванов В.В. Клинико-диагностические особенности внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии. Практическая пульмонология 2016;1:30–5 [Haritonov MA, Zhurkin MA, Ivanov VV. Clinical and diagnostic features of community-acquired viral/bacterial pneumonia. Prakti ches kaya pul'monologiya 2016;1:30–5 (In Russ.).]
  30. Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. М., 2018.
  31. Зайцев А.А., Шеоголев А.В. Диагностика и лечение тяжелых поражений легких при гриппе A(H1N1)/09: практические рекомендации. Военно-медицинский журнал 2016;337(3):39–46 [Zajcev AA, Shegolev AV. Diagnosis and treatment of severe lung disease in influenza A(H1N1)/09: practical recommendations. Voennno-meditsinskij zhurnal 2016;337(3):39–46 (In Russ.).]
  32. Лешенко И.В., Кривоногов А.В. Пневмонические осложнения при пандемическом гриппе A/H1N1/09. Вестник современной клинической медицины 2011;4(4):17–24 [Leshchenko IV, Krivonogov AV. Pulmonary complications of pandemic influenzae A/N1N1/09. Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny 2011;4(4):17–24 (In Russ.).]
  33. Куткин Д.В. Особенности рентгенологической картины у больных вирусно-бактериальной пневмонией и прогнозирование риска острого респираторного дистресс-синдрома. РМЖ 2016;3:144–7 [Kut'kin DV. X-ray picture in patients with viral/bacterial pneumonia and prediction of risk of acute respiratory distress syndrome. RMZh 2016;3: 144–7 (In Russ.).]
  34. Гладнец И.В., Шубин И.В., Ветлугин А.В. и др. Внебольничная вирусно-бактериальная пневмония, осложненная тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью (клиническое наблюдение). Медицинский вестник МВД 2015;5(78):27–31 [Gladnec IV, Shubin IV, Vetlugin AV, et al. Medical case of community-acquired viral-and-bacterial pneumonia complicated with severe sepsis and multiple organ failure (Case study). Meditsinskij vestnik MVD 2015;5(78):27–31 (In Russ.).]
  35. Серебрякова О.М., Романова Е.Н., Говорин А.В. и др. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных гриппом A/H1N1. Клиническая медицина 2012;6:70–3 [Serebryakova OM, Romanova EN, Govorin AV, et al. Clinical and X-ray features of pneumonia in patients with influenza A/H1N1. Klinicheskaya medicina 2012;6:70–3 (In Russ.).]
  36. Герасимова А.С., Митрошина С.Ю., Купрюшина Н.В. и др. Клинико-морфологические особенности течения внебольничных пневмоний в эпидемию гриппа A/H1N1. Пульмонология 2012;4:50–5 [Gerasimova AS, Mitroshina SYu, Kupryushina NV, et al. Clinical and morphological features of community-acquired pneumonia during an epidemic of influenza A/H1N1. Pul'monologiya 2012;4:50–5 (In Russ.).]
  37. Лоскутов О.А., Дружина А.Н., Колесников В.Г. Противовирусная и антибактериальная терапия в лечении внебольничных пневмоний. Медицина неотложных состояний 2016;74(3):28–34 [Loskutov OA, Druzhdina AN, Kolesnikov VG. Antiviral and antibacterial treatment of community-acquired pneumonia. Medicina neotlozhnykh sostoyanij 2016;74(3):28–34 (In Russ.).]
  38. Млинник Р.А., Теязева С.А., Вагапова Т.В. и др. Результаты комплексной интенсивной терапии тяжелой вирусной пневмонии. Журнал МедиАль 2017;20(2):7–16 [Mlinnik RA, Tezyaeva SA, Vagapova TV, et al. Intensive treatment of severe viral pneumonia. Zhurnal MedIAI 2017;20(2):7–16 (In Russ.).]
  39. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia? What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? Infect Dis Clin North Amer 2013;27(1):157–75.
  40. Widmer N, Meylan P, Ivanyuk A, et al. Oseltamivir in seasonal, avian H5N1 and pandemic 2009 AH1N1 influenza: Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics. Clin Pharmacokinet 2010;49(11):741–65.
  41. Michiels B, van Puyenbroeck K, Verhoeven V, et al. The value of neuraminidase inhibitors for the prevention and treatment of seasonal influenza: A systematic review of systematic reviews. PLoS ONE 2013;8(4).
  42. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in adults and children. Cochrane Database Syst Rev 2014;4.
  43. Chowell G, Viboud C, Simonsen L, et al. Impact of antiviral treatment and hospital admission delay on risk of death associated with 2009 A/H1N1 pandemic influenza in Mexico. BMC Infect Dis 2012;12.
  44. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: A meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2014;5(2):395–404.
  45. Крулякова Л.В., Нарышкина С.В. Современные стандарты и рекомендации по этиотропной терапии тяжелой внебольничной пневмонии. Статья в сборнике трудов конференции; Системный анализ в медицине 2017:177–9.
  46. Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Российское общество акушеров-гинекологов МОО, Альянс оториноларингологов. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Европейские клинические рекомендации. М., 2016
  47. Полушин Ю.С., Яковлев А.А., Храпов К.Н. и др. Особенности респираторной терапии при тяжелой вирусной пневмонии, осложняющей течение гриппа А (H1N1). Журнал акушерства и женских болезней 2009;6:10–8 [Polushin YuS, Yakovlev AA, Khrapov KN, et al. Features of respiratory therapy in severe viral pneumonia complicating influenza A (H1N1). Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej 2009;6:10–8 (In Russ.).]
  48. Brun-Buisson C, Richard JCM, Mercat A, et al. Early corticosteroids in severe influenza A/H1N1 pneumonia and acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(9):1200–6.
  49. Confalonieri M, Cifaldi R, Dreas L, et al. Methylprednisolone infusion for life-threatening H1N1-virus infection. Ther Adv Respir Dis 2010;4(4):233–7.
  50. Бородулина Е.А., Черногаева Г.Ю., Поваляева Л.В. и др. Новый подход к выбору метода респираторной поддержки в пульмонологии. Современные технологии в медицине 2018;10(2):140–5 [Borodulina EA, Chernogaeva GYu, et al. The choice of respiratory support in pulmonology. Sovremennye tekhnologii v medicine 2018;10(2):140–5 (In Russ.).]
  51. Молчанова О.В., Гороховский В.С., Журавлев Я.А. Оказание медицинской помощи больным с гриппом в стационаре. Здравоохранения Дальнего Востока 2017;3:34–8 [Molchanova OV, Gorohovskij VS, Zhuravlev YaA. In-hospital medical care for patients with influenza. Zdravookhraneniya Dal'nego Vostoka 2017;3:34–8 (In Russ.).]
  52. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: A systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. Crit Care 2013;17(1):R30.
  53. Pham T, Combes A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome a cohort study and propensity-matched analysis. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:276–82.

## Virus-associated lung disease

E.A. Borodulina<sup>1</sup>, Y.E. Shirobokov<sup>2</sup>, E.P. Gladunova<sup>1</sup>, D.A. Kudlay<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia,

<sup>2</sup>Institute of Immunology, Moscow, Russia,

<sup>3</sup>Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

In recent years, viral infections were characterized by marked pneumotropic effect associated with the development of pneumonia, which is the leading cause of death from infectious diseases. Viral infections can cause various systemic disorders, although lower respiratory tract complications remain the most common and severe manifestations. The authors review the results of the studies in patients with virus-associated pneumonia, including clinical manifestations, treatment methods and their effectiveness.

**Key words.** *Community-acquired pneumonia, virus-associated pneumonia, antibiotic therapy, influenza A/H1N1.*

**Conflict of interest:** none declared.

**Correspondence to:** E.A. Borodulina. Samara State Medical University. Chapayevskaya str., 89, Samara, 443099, Russia. borodulinbe@yandex.ru.

**To cite:** Borodulina EA, Shirobokov YE, Gladunova EP, Kudlay DA. Virus-associated lung disease. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):61-66 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-61-66.