

**ДНЦ ФПД СО РАМН
ГОУ ВПО АМУРСКАЯ ГМА РОСЗДРАВА
кафедра пульмонологии ФПК и ППС**

ПНЕВМОНИЯ ПРИ ГРИППЕ
(этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика)

методическое пособие для слушателей ФПК и ППС

Благовещенск – 2016 г.

УДК 616.24-002:616.921.5

Коллектив авторов:

Колосов В.П., директор ДНЦ ФПД СО РАМН, д.м.н., профессор, зав. каф. пульмонологии ФПК и ППС АГМА

Авдеева Н.В., к.м.н., доцент кафедры пульмонологии ФПК и ППС АГМА

Фомина В.С., к.м.н., ассистент курса ЛФК и ВК АГМА

Вдовина О.Б., ассистент кафедры факультетской терапии АГМА

Рецензенты:

Нарышкина С.В., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии АГМА

Карапетян Е.И., к.м.н., зав. отделением пульмонологии клиники ДНЦ ФПД СО РАМН

Пособие для врачей рекомендовано ЦКМС ГОУ ВПО Амурская ГМА Росздрава (протокол № 7 от 24.03.2016 г.)

В представленном методическом пособии подробно и на современном уровне освещены вопросы эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и реабилитации при пневмонии на фоне гриппа. Данное пособие предназначено для врачей общей практики, пульмонологов, терапевтов, также слушателей циклов тематического и сертификационного усовершенствования.

ГОУ ВПО АГМА, 2016 г.

© Коллектив авторов

Введение

Вирусные инфекции являются причиной 5–15 % всех внебольничных пневмоний, основное значение среди них имеет вирус гриппа. Эпидемии гриппа случаются практически ежегодно, преимущественно в зимнее время.

Опустошающие пандемии гриппа известны со времен античности и средних веков (1580 и 1782 г.г.). Однако наиболее трагичной по своим последствиям явилась пандемия “испанки” в 1918–1920 г.г., во время которой, по различным данным, погибли от 20 до 100 млн человек, а переболели от 360 млн до 1 млрд человек.

В отличие от сезонного гриппа, когда заболевают дети и пожилые люди, умершие от «испанки» были в возрасте 20–35 лет. Смерть наступала на фоне гиперреактивности иммунной системы. Заболевание сопровождалось удушьем, кровотечением из носа, рта, глаз и ушей. У некоторых больных на фоне пневмонии развивался разрыв ткани легкого и подкожная эмфизема.

Совсем недавно, в 1997г. эпидемия гонконгского гриппа (А/Н5N1) напомнила нам о том, что данное инфекционное заболевание по-прежнему обладает высоким летальным потенциалом.

В 2009 г. человечество столкнулось с первой в XXI столетии пандемией, вызванной новым вариантом вируса гриппа А(Н1N1) – тройным реассортантом, сочетающим сегменты РНК, происходящие от штаммов гриппа человека, свиней и птиц.

Вирус А(Н1N1) 2009 высококонтагиозен, за 6 недель он распространился по всему земному шару. У других штаммов вируса гриппа этот срок составляет обычно около 6 месяцев. В настоящее время этот вирус доминирует в популяции человека и вытесняет сезонные штаммы.

Грипп, вызванный вирусом А(Н1N1), имеет симптомы обычного сезонного гриппа. Выздоровление часто происходит за 7 дней. Смертность повышена у людей с хроническими заболеваниями и осложнениями.

Данный штамм ранее не циркулировал в человеческой популяции: кросс-реактивные антитела к нему отсутствуют у лиц моложе 18 лет, обнаружены в 6–9% у лиц 18–64 года и у 33% – старше 60 лет, поэтому население характеризуется высокой восприимчивостью к данному вирусу. В настоящее время отмечается высокий уровень передачи этой инфекции по всему миру.

Пневмония при гриппе

Пневмония является одним из самых тяжелых осложнений гриппа. Практически до 50-х годов оставалось неясным, вызывается ли пневмония при гриппе самим вирусом, или связана с вторичной бактериальной инфекцией. Такие сомнения были связаны со сложностью идентификации возбудителя пневмонии, так как сам вирус гриппа был выделен лишь в 1933 г. Первая возможность для тщательного изучения роли бактерий и вируса при пневмонии представилась лишь во время пандемии 1957–1958 г.г., когда было показано, что около 25% всех фатальных пневмоний имели вирусную природу, а у большинства больных со вторичной бактериальной пневмонией, также была обнаружена и вирусная инфекция.

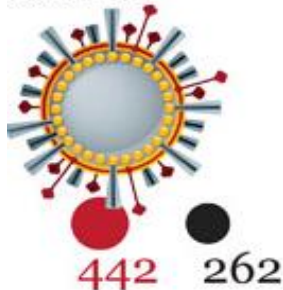
Статистика заболеваемости и смертности от атипичной пневмонии, «птичьего гриппа» и вируса А/Н1N1

«Птичий грипп» (подтип H5N1 вируса гриппа А)

(2003-2009 гг., по состоянию на сентябрь 2009)

Последние три случая зарегистрированы в июне 2009 г.

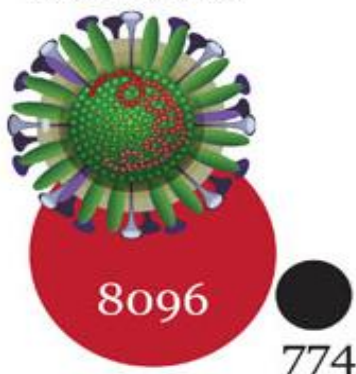
Случаи передачи вируса от человека человеку единичны (большинство заболевших заразилось при контакте с домашней птицей)



«Атипичная пневмония» (тяжелый острый респираторный синдром - ТОРС)

(ноябрь 2002- июль 2003 гг.)

Последний случай заболевания «атипичной пневмонией» был зафиксирован в июне 2003 г.



«Свиной грипп» (подтип H1N1 вируса гриппа А)

(По статистике ВОЗ на 18 октября 2009 г.)

Количество заболевших – более 414 945
Количество смертельных случаев – не менее 4 999

(по статистике ECDC на 26 октября смертельных случаев – 5850)



«Свиной грипп» в России

1349

5
3 – в Забайкалье
1 – в Москве
1 – в Красноярске

● Количество заболевших (чел.)
● Количество смертельных случаев (чел.)

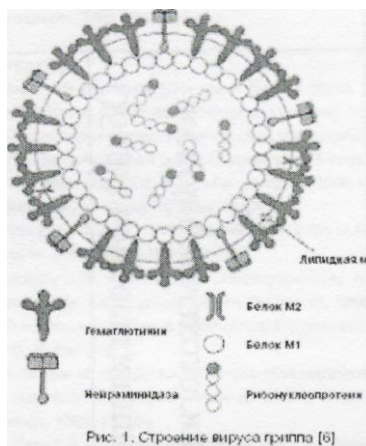
Источники: WHO (Всемирная организация здравоохранения), ECDC (Европейский центр по предотвращению и контролю заболеваний)

Примечание: статистика за 2003-2009 гг., по состоянию на сентябрь 2009 г. (по данным Всемирной организации здравоохранения).

Этиология

Возбудители гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов и включают 3 вида вирусов гриппа: А, В, С. Геном вирусов гриппа содержит однонитевую сегментированную РНК. Вирусы гриппа А, в отличие от других типов, характеризуются высокой антигенной вариативностью поверхностных гликопротеинов - гемагглютинина и

нейраминидазы. Это обуславливает появление новых сероваров, а иногда - новых подтипов вируса, которые вызывают обычно более тяжелые и более массовые заболевания.



Антигенная характеристика внутреннего нуклеопротеида является основой для разделения вирусов гриппа на типы А, В, С. Липидная оболочка вирусов включает поверхностные гликопротеины - гемагглютинин и нейраминидазу, обладающие выраженными антигенными свойствами. Вирусы гриппа А характеризуются высокой антигенной вариабельностью поверхностных гликопротеинов - гемагглютинина и нейраминидазы. Это обуславливает появление новых подтипов вируса, которые вызывают обычно более тяжелые и более массовые заболевания.

Вирус рода А имеет наибольшее социальное значение, так как способен вызывать заболевания людей, свиней, лошадей и птиц.

Вирус А включает в себя несколько подтипов, которые разделяются по следующим признакам:

- а) поражение организма определенных хозяев (свиной, лошадиный, птичий);
- б) география распространения;
- в) год выделения.

При одновременном попадании в клетку хозяина двух подтипов вирусов А (человеческий, свиной, птичий, лошадиный) возникают мутации в геноме вируса, которые приводят к изменению оболочечных антигенов (Н, N), определяемому как антигенный дрейф (АД) или антигенный шифт (АШ).

У вирусов гриппа А, выделенных от человека, установлено наличие 3 антигенно различных типов гемагглютинина (Н1, Н2, Н3) и 2 типов нейраминидаз (N1, N2). В соответствии с международной номенклатурой вирусы гриппа А, циркулировавшие среди населения до 1957 г., имеют общую антигенную формулу А (Н1N1), выделенные в 1957 г. - А (Н2N2), а в 1968 г. - А (Н3N2).

Известно 6 пандемий, вызванных АШ вируса А, в том числе и «испанка» (1918 г.). Штаммы, способные приводить к пандемии, рождаются в Китае, где климатические и демографические условия создают возможность рекомбинации человеческого вируса А с вирусами животных и птиц.

Эпидемиология гриппа, свойства

Грипп – типичный антропоноз. Источник инфекции - больной человек, в том числе и с атипичными формами без выраженной лихорадки и интоксикации. Заражение происходит воздушно-капельным путем. Наиболее восприимчивы к заболеванию иммуноскомпроментированные и не имеющие специфического иммунитета лица.

Особую опасность представляют лица с легким и стертым течением гриппа. Вирусоносительство здоровых лиц отрицается. Максимальная контагиозность отмечается в первые дни болезни, когда с капельками слизи (при кашле, чихании, разговоре) вирусы интенсивно выделяются во внешнюю среду на расстояние до 3 — 3,5 м. В инкубационном периоде заболевания рассеивание вирусов не интенсивное. Начиная с 7 — 9 дня болезни выделить вирус от больного бывает трудно, в редких случаях он может выделяться и дольше. Жизнеспособность и инфицирующие свойства возбудителя в жилых помещениях — 2 — 9 часов, в мокроте вирулентность сохраняется в течение 2 — 3 недель. Не исключено заражение вирусом гриппа через предметы, инфицированные выделениями больного (посуда, полотенце и т.д.). Восприимчивость людей к гриппу, по-видимому, следует признавать абсолютной.

Грипп протекает в виде эпидемий (от небольших вспышек до пандемий). Ведущую роль в эпидемическом процессе играет антигенная изменчивость вируса (как правило, вируса А) и снижение уровня коллективного иммунитета. К новому антигенному варианту возбудителя у населения отсутствует иммунитет, что является причиной быстрого распространения инфекции. С вирусами типа А связывают пандемии гриппа. Вирусы гриппа В, более стабильные по антигенной структуре, не вызывают пандемий, но локальные «волны» подъема заболеваемости могут захватить одну или несколько стран. Вирусы гриппа С вызывают спорадические случаи заболевания.

Вирус поражает все возрастные группы населения, поскольку типоспецифический иммунитет отсутствует. По мере развития эпидемии, поражающей примерно 30% населения, создается иммунная прослойка, стимулирующая изменчивость биологических свойств возбудителя, переходящего в стадию резервации в организме отдельных людей. Наступает межэпидемический по гриппу период, который не означает освобождения населения от вируса. Он сохраняется в персистирующем состоянии и за счет малоактивной циркуляции, лабораторное его выделение в этот период затруднено. И через 1-2 года

начинается формирование следующей эпидемии гриппа. В межэпидемический период вирусы сохраняются в организме человека, определяя спорадическую заболеваемость, а также в организме животных и птиц.

Вирусы гриппа устойчивы к низким температурам и замораживанию, но быстро погибают при нагревании, кипячении, высушивании, ультрафиолетовом облучении и действии дезинфектантов.

Патогенез

В патогенезе гриппа выделяют пять основных фаз патологического процесса:

I — репродукция вируса в клетках дыхательных путей;

II — вирусемия, токсические и токсико-аллергические реакции;

III — поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе дыхательного тракта;

IV — возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;

V — обратное развитие патологического процесса.

Вирус гриппа является эпителиотропным. Попадая в организм с вдыхаемым воздухом, с помощью нейраминидазы проникает в цилиндрический эпителий и реплицируется в эпителиальных клетках слизистой оболочки дыхательных путей. Пораженные вирусом гриппа клетки подвергаются некрозу и отторжению. Вирусемия возникает уже в инкубационном периоде и продолжается около двух недель. Она оказывает повреждающее воздействие на эндотелий сосудов (преимущественно зоны микроциркуляции) легких, сердца, нервной системы и других органов.

Токсическое воздействие является сочетанным, так как оно оказывается как вирусом, так и продуктами распада клеток. Поражения нервной системы укладываются в нейротоксический синдром с отеком мозговой ткани и нарушением церебральной гемодинамики. Особенно серьезные изменения происходят в гипоталамической области, что ведет к расстройствам вегетативной нервной системы.

Патогенез поражения дыхательных путей

Проникновение вируса гриппа в верхние дыхательные пути сопровождается его активной репликацией в цилиндрическом эпителии, вызывающей дегенеративные изменения клеток. Наиболее типичным является поражение слизистой оболочки трахеи, но при тяжелом те-

чении болезни в процесс вовлекаются все отделы воздухоносных путей вплоть до альвеол. Клетки цилиндрического эпителия подвергаются деструкции, нередко слущиваются, заполняя просветы бронхов.

В настоящее время известно, что в патогенезе поражения трахеобронхиального дерева несомненную роль играет иммунный ответ организма - уровень интерферонообразования и выработки других цитокинов, содружественная активность клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Особое значение придают активным формам кислорода, который генерируют нейтрофилы под воздействием вируса гриппа. Радикалы кислорода превращаются в высокотоксичные вещества, повреждающие мембраны клеток, что способствует быстрому распространению вируса и генерализации инфекции.

Вирусемия является обязательной фазой патологического процесса. Вирус оказывает токсическое воздействие на эндотелий капилляров. Происходит повышение проницаемости стенок сосудов, развитие периваскулярного отека, склонность к тромбообразованию, нарушение гемостаза, что ведет за собой отек и полнокровие легких, мозга и других органов. Дополнительное повреждающее действие оказывает высокая концентрация ряда цитокинов, активирующих процесс выделения окиси азота эндотелиальными клетками, что приводит к неконтролируемой вазодилатации капилляров и усилению отека интерстициального пространства.

Наиболее часто поражаются легкие, при этом страдает не только трахеобронхиальное дерево, но и альвеолы, разрушается сурфактант, выстилающий поверхность альвеол.

Альвеолы деформируются, спадаются, заполняются трансудатом, что усугубляет тяжесть поражения легких.

Поражение нервной системы при гриппе обусловлено повреждающим действием вируса при репликации его в эпендиме и хориоидальном эпителии мозговых желудочков, развитием отека и гипоксии головного мозга.

Следствием массивной вирусемии и системного воспалительного ответа организма может стать инфекционно-токсический шок, проявляющийся угрожающими для жизни состояниями - ДВС-синдромом, острой сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких, головного мозга, почечной недостаточностью. Тяжесть патологического процесса связана с вирулентностью вируса и состоянием иммунной системы больного. Гриппозная инфекция обуславливает развитие иммунодефицитного состояния, что способствует присоединению

вторичных бактериальных инфекций, нередко стафилококковой этиологии.

Иммунный ответ организма на инфицирование вирусом гриппа в норме

Инфицированные вирусом клетки начинают вырабатывать и выделять интерферон, препятствующий распространению вирусов. Защите от вирусов способствуют также неспецифические термомобильные В-ингибиторы и секреторные антигены класса IgA. Параллельно с гибелью части эпителия происходит регенерация базальных клеток и частичное восстановление барьерной функции слизистой оболочки. В местной защитной реакции важная роль принадлежит интерферону, который обнаруживается в носовой слизи, крови, лёгочной ткани. Его синтез стимулирует повышение температуры тела и накопление недоокисленных метаболитов. В защите организма участвует лихорадка, воспалительная реакция, тканевые ингибиторы, рибонуклеаза.

С 9 дня болезни в крови и носовом секрете появляются антитела, относящиеся к IgA. Развивается также гуморальный иммунитет, обусловленный вирулицидными, вируснейтрализующими IgG- и IgM-антителами. У лиц, перенесших грипп А, иммунитет сохраняется около 2 — 3 года, грипп В - 3 — 5 лет, грипп С — пожизненно.

Клиника гриппа

Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 2 сут. Болезнь начинается остро. На первый план выходят симптомы интоксикации - озноб, головная боль, с преимущественной локализацией в лобной и надбровных областях, ломота во всем теле, боль при движении глазных яблок, светобоязнь, резкая слабость, адинамия.

Температура тела быстро, нередко уже к концу первых суток достигает максимального уровня - 38,5-40 °С. Чем выше температура тела, тем обычно короче лихорадочный период. Только гипертермия (температура тела 40 °С и выше) является основанием для медикаментозного снижения температуры. Лихорадочный период при неосложненном течении гриппа обычно длится от одного до шести дней, после чего температура тела критически или в виде короткого лизиса снижается до нормального уровня. У части (10-15%) больных лихорадка имеет двухволновый характер.

Наиболее короткий, но с бурным подъемом температуры до 39,5-41 °С, лихорадочный период при гриппе А (H1N1), более длительный - при гриппе В.

На фоне лихорадки возникают гиперемия лица и шеи, инъекция сосудов склер и конъюнктив. Слизистые оболочки мягкого неба, задней стенки глотки, носа гиперемированы, с цианотичным оттенком. Обычно на слизистой оболочке мягкого неба выявляется зернистость, а при тяжелом течении заболевания и геморрагии. Язык обложен белым налетом. Периферические лимфатические узлы не увеличены.

В поражении сердечно-сосудистой системы имеется определенная фазовость: в первые часы болезни - тахикардия, некоторое повышение артериального давления, которые сменяются затем брадикардией, гипотонией, глухостью тонов сердца. Чем выраженнее интоксикация, тем сильнее страдает сердечно-сосудистая система.

Катаральный синдром при гриппе проявляется в виде фарингита, ринита, ларингита, но особенно характерен трахеит. Больных беспокоят сухость, першение в горле, саднение и боли за грудиной, сухой упорный кашель, который в дальнейшем сменяется продуктивным - с мокротой. Ринит в первые дни болезни характеризуется затруднением носового дыхания и отсутствием ринореи более чем у половины больных. Дыхание несколько учащено, может наблюдаться одышка. При перкуссии легких нередко определяется коробочный оттенок звука, аускультативно - жестковатое дыхание. Рентгенологическое исследование выявляет усиление сосудистого рисунка и расширение корней легких.

Клинические формы гриппа

По клиническому течению грипп подразделяется на легкие, среднетяжелые, тяжелые, а также молниеносные или гипертоксические формы. Кроме того, выделяют неосложненный и осложненный грипп. Легкие, среднетяжелые формы неосложненного гриппа имеют, как правило, благоприятный прогноз, продолжительность заболевания составляет не более 5-7 дней. Если лихорадка, интоксикация, катаральный синдром длятся дольше, то следует думать, что присоединилось осложнение или диагноз «грипп» был неверным.

Осложнения гриппа

Наиболее характерным для гриппа осложнением является пневмония. Из других осложнений, встречающихся достаточно часто (2-

8%), следует отметить мастоидит бактериальной природы, синуситы, отит. Редко наблюдаются энцефалит, менингоэнцефалит, невриты, миокардиодистрофия, серозный миокардит.

К числу редких тяжелых осложнений гриппа у детей относятся: синдром Рея (токсическая энцефалопатия с жировой дистрофией печени и других органов), синдром Гассера (гемолитико-уремический синдром), синдром Кишша (острая коронарная недостаточность), синдром Уотерхауса-Фридериксена (острая надпочечниковая недостаточность).

Наиболее тяжелым осложнением пневмонии при гриппе является инфекционно-токсический шок, клинически проявляющийся острой сердечно-сосудистой недостаточностью, ОРДС, отеком мозга, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, синдромом полиорганной недостаточности. Эти синдромы могут возникать изолированно или в сочетании друг с другом. При острой сердечно-сосудистой недостаточности наблюдаются бледность и цианоз кожных покровов, тахикардия, падение артериального давления. При начинающемся ОРДС легкие больные жалуются на затрудненное дыхание, принимают вынужденное положение. Грозный прогностический признак - пенистая мокрота с примесью крови. У таких больных аускультативно определяются крупнопузырчатые хрипы в нижних отделах легких, укорочение перкуторного звука. Отек мозга чаще развивается у детей и лиц пожилого и старческого возраста и проявляется нарушением сознания, менингизмом. Также пневмония на фоне гриппа нередко осложняется абсцедированием, плевритом, ТЭЛА.

Молниеносная (гипертоксическая) форма гриппа обусловлена бурным развитием инфекционно-токсического шока уже в первые сутки болезни.

Малейшее подозрение на признаки сердечно-сосудистой недостаточности, отека легких, головного мозга, геморрагического синдрома являются основанием для немедленной госпитализации «скорой помощью».

После перенесенного гриппа, в результате иммуносупрессии, обостряются хронические заболевания - бронхит, тонзиллит, пиелит, туберкулез, ревматизм. Кроме того, вследствие поражения при гриппе эндотелия сосудов ухудшается течение всех сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у людей пожилого и старческого возраста. Поэтому и в периоде реконвалесценции часто возникают инфаркты

миокарда, инсульта и другие тяжелые осложнения сосудистой патологии.

Пневмонии при гриппе

Частота пневмоний колеблется от 15% при гриппе А (H1N1) до 26-30% при гриппе А (H3N2) и В.

В настоящее время при гриппе принято выделять три формы пневмонии:

1. первичная вирусная пневмония;
2. вирусно-бактериальная пневмония;
3. вторичная бактериальная пневмония.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика пневмоний у больных гриппом

Показатель	Первичная вирусная пневмония	Вторичная бактериальная пневмония	Смешанная вирусно-бактериальная пневмония
Факторы риска	Сердечно-сосудистые заболевания, беременность, молодой возраст	Пожилой возраст, хронические заболевания легких	Те же, что при первичной вирусной и вторичной бактериальной пневмонии
Анамнез	Ухудшение состояния после 3 суток болезни	Улучшение с последующим ухудшением после 3 суток болезни	То же
Клиника, рентгенография органов грудной клетки	Клиника гриппа. Двустороннее, интерстициальное поражение легких без очагов	Появление очагов инфильтрации	
Бак. исследование	Отрицательное	Пневмококк, золотистый стафилококк, гемофильная палочка, клебсиелла	
Лейкоцитоз	Имеется, со сдвигом влево		
Выделение вируса	Да	Нет	
Эффективность антибиотиков	Нет	Да	
Летальность	Высокая	Низкая	

Первичная вирусная пневмония

Значительная доля летальных пневмоний может быть связана не с сопутствующей бактериальной инфекцией, а непосредственно с инвазией и размножением вируса в легких. Наиболее уязвимыми для развития первичных гриппозных пневмоний являются больные с интеркуррентными сердечно-сосудистыми заболеваниями, иммунодефицитами, беременные женщины, дети.

Клиника первичной вирусной пневмонии

Начальные проявления заболевания типичны для гриппа, однако уже в течение 12–36 часов больные отмечают нарастание одышки, которая часто сопровождается кашлем со скудным количеством мокроты и прожилками крови. В редких случаях возможно массивное кровохарканье. Плевральные боли встречаются нечасто.

На момент госпитализации манифестируют явления дыхательной недостаточности. Выражены тахипноэ, тахикардия, цианоз. Аускультативная картина меняется по мере прогрессирования заболевания. На начальных этапах выслушивается крепитация, инспираторные жужжащие хрипы и иногда сухие свистящие хрипы в нижних отделах легких, впоследствии хрипы распространяются на все отделы легких, дыхание становится ослабленным. В терминальных стадиях заболевания хрипы и дыхание практически не выслушиваются, при этом значительно выражено тахипноэ. Иногда диспноэ и ажитация больного выражены настолько, что пациент не способен переносить кислородную маску. В ряде случаев вирусная пневмония может осложняться ОРДС, острой полиорганной недостаточностью и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Лабораторная диагностика.

Для быстрой диагностики гриппа используют «экспресс-метод» обнаружения вируса гриппа с помощью флуоресцирующих антител. Исследуемый материал (смывы) берут со слизистой оболочки носа и ротоглотки в первые дни болезни и немедленно доставляют в вирусологическую лабораторию в охлажденном виде. Приготовленные из него мазки обрабатывают специфическими гриппозными флуоресцирующими сыворотками. Образовавшийся комплекс антиген-антитело ярко светится в ядре и цитоплазме клеток цилиндрического эпителия и отчетливо виден в люминесцентном микроскопе. Ответ можно получить через 2–3 ч.

Серологические исследования помогают ретроспективной диагностике гриппа. Исследуют парные сыворотки крови, взятые у больных в острый период болезни (до 5-го дня от начала заболевания) и в период реконвалесценции с интервалом 12–14 дней. Наиболее показательными в серологической диагностике являются реакция связывания комплемента (РСК) с гриппозными антигенами и реакция торможения гемагглютинации (РТГА). Диагностическим считается нарастание титра антител в 4 раза и более.

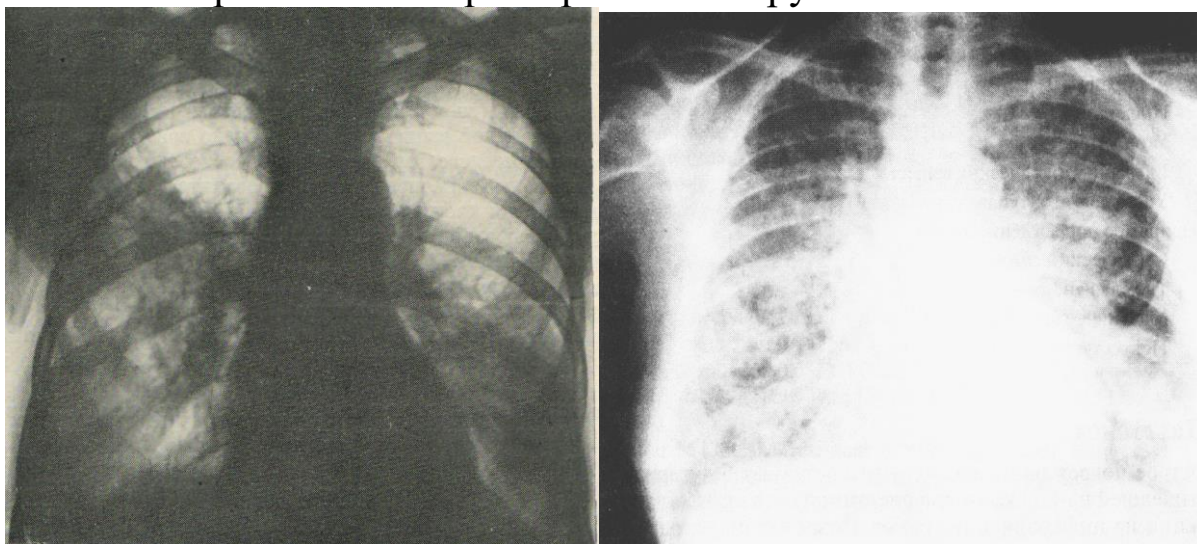
У большинства больных первичной вирусной пневмонией в клиническом анализе крови выявляют нейтрофильный лейкоцитоз до 20 тыс./мл с увеличением палочкоядерных форм. В мокроте основными клеточными элементами являются мононуклеары, а данная диссоциация между цитологическим составом мокроты и периферической крови свидетельствует в пользу первичной вирусной пневмонии, а не вторичной бактериальной инфекции.

В качестве основного метода специфической диагностики пандемического гриппа ВОЗ и Роспотребнадзором РФ рекомендован метод ПЦР в реальном времени.

Рентгенологическое исследование

При рентгенографии грудной клетки у больных первичной вирусной пневмонией чаще выявляют двусторонний интерстициальный отек без признаков консолидации или двусторонние сливные инфильтраты, расходящиеся от корней легких, что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Может также наблюдаться небольшой плевральный или междолевой выпот, характерных рентгенологических признаков нет.

Рентгенограммы ОГК при первичной вирусной пневмонии.



A)

B)

Примечание: A) двусторонний интерстициальный отек без признаков консолидации, B) двусторонние сливные инфильтраты.

Морфологическое исследование

При посмертном морфологическом исследовании обнаруживают признаки геморрагического некротического трахеобронхита и брон-

хиолита с потерей нормальных реснитчатых эпителиальных клеток. У погибших в первые 5-9 суток характерна экссудативная фаза диффузного альвеолярного повреждения (ДАП): альвеолы обычно заполнены экссудатом, присутствуют как мононуклеарные, так и нейтрофильные инфильтраты, которые сопровождаются интраальвеолярными гемorragиями, десквамацией эпителия. У умерших на 16-26 сутки от начала заболевания морфологически преобладает ДАП с организацией фибрина, появлением грануляционной ткани в альвеолах и бронхиолах в сочетании с плоскоклеточной метаплазией альвеолярного эпителия. Характерной морфологической находкой также являются бесклеточные гиалиновые мембраны, выстилающие альвеолы. Из ткани легких выделяют вирус гриппа, часто в очень высоком титре, и обычно не обнаруживают признаков застойной сердечной недостаточности и вторичной бактериальной инфекции.

Принципы лечения пневмонии при гриппе А(Н1N1)

Рекомендации Форумного комитета РАМН

"Как лечить пневмонию при гриппе А(Н1N1)"

Учитывая несколько отличительных характеристик пневмонии при гриппе А(Н1N1): тотальное поражение ткани легкого с геморрагическим пропитыванием, наличие дыхательной недостаточности, ОРДС, ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности, рекомендован следующий алгоритм терапии:

1. Оксигенация через назальный катетер круглосуточно, при недостаточной эффективности - перевод на ИВЛ.
2. Гепарин до 20 тыс. ЕД в сутки под кожу живота (4 раза в сутки по 5 тыс. ЕД) либо инфузаматом, капельно или ежечасовыми внутривенными инъекциями. При такой дозе необходим контроль показателей свертывания (АЧТВ, времени свертывания, если нет АЧТВ) - оно не должно увеличиваться более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Вместо гепарина можно использовать низкомолекулярные гепарины, в терапевтических дозировках.
3. При выраженном геморрагическом синдроме, дистресс-синдроме, полиорганной недостаточности переливается свежезамороженная плазма не менее 500 мл\сутки (при наличии кровотечения в объемах, останавливающих кровотечение).
4. При появлении полиорганной недостаточности проводится плазмаферез (эксфузия до 1 литра в сутки, замещение свежезамороженной плазмой).

5. Антибиотики внутривенно в обычных дозах с учетом особенностей пациента: цефалоспорины или защищенные аминопенициллины в сочетании с фторхинолонами; цефалоспорины или защищенные аминопенициллины внутривенно + перорально макролиды или доксициклин. При крайне тяжелом течении возможен переход на брендовые препараты широкого спектра (карбапенемы+ респираторные фторхинолоны).
6. При сосудистой недостаточности - прессорные амины, стероиды.
7. Инфузионная дезинтоксикационная терапия.
8. Симптоматическая терапия: при продуктивном кашле - муколитики (бромгексин, лазолван, флуимуцил), при приступах непродуктивного коклюшеподобного кашля - коделак; терапия сопутствующих заболеваний.
9. Эффект от проводимой терапии наступает не раньше 3-х суток, но в этот период происходит стабилизация состояния больных.

Вирусно–бактериальная пневмония

Пневмония, развивающаяся в результате совместного патологического воздействия вируса гриппа и бактериального возбудителя, характеризуется некоторыми специфическими чертами, протекает значительно тяжелее, чем «обычная» внебольничная пневмония и требует особого подхода к выбору антибактериальной терапии.

Этиология

В половине случаев вирусно–бактериальной пневмонии причинным микробным фактором является *Staphylococcus aureus*. Причины частой ассоциации гриппа и *S. aureus* следующие: повреждение вирусом гриппа мукоцилиарного эскалатора приводит к аккумуляции и адгезии *S. aureus*; *S. aureus* секретирует протеазу, расщепляющую гемагглютинин вируса гриппа, переводя его в активную форму и усиливая вирулентность; вирус гриппа приводит к депрессии клеточно–опосредованного иммунитета и функции полиморфно–ядерных лейкоцитов, что благоприятствует колонизации микроорганизмов на уже поврежденной слизистой дыхательных путей.

Клиника вирусно-бактериальной пневмонии

При данном типе пневмонии интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять до 4 суток, в течение этого

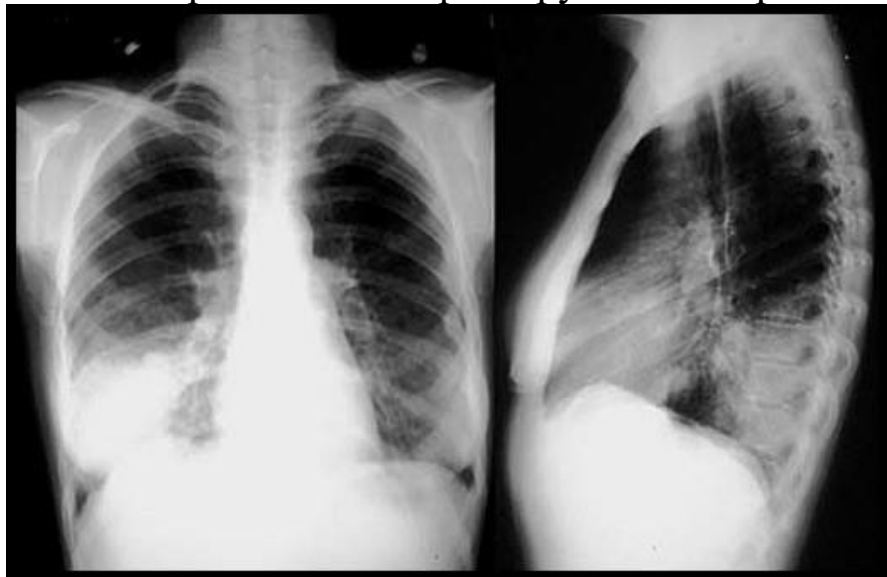
периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больного. В большинстве случаев наблюдаются продуктивный кашель с гнойной или кровянистой мокротой, потрясающие ознобы и плевральные боли. В момент госпитализации, как правило, налицо признаки выраженной дыхательной недостаточности: тягостное диспноэ, тахипноэ, цианоз.

При физикальном исследовании обнаруживается разнообразная картина. Большинство больных имеют признаки локальной консолидации, вовлекающей в процесс долю или несколько долей легких, данную картину дополняют признаки массивного вовлечения в процесс паренхимы легких, проявляющейся диффузными сухими инспираторными жужжащими хрипами и свистящими инспираторными и экспираторными хрипами. Иногда имеются только сухие жужжащие и свистящие хрипы без признаков консолидации.

Рентгенологическое исследование

Рентгенографическая картина легких представлена диффузными инфильтративными затемнениями, сходными с таковыми при первичной гриппозной пневмонии, или комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации.

Рентгенограммы ОГК при вирусно-бактериальной пневмонии.



*Инфильтрат нижней доли
правого легкого (прямая и
правая боковая проекция)*

Лабораторная диагностика

Число лейкоцитов периферической крови может колебаться от 1 до 30 тыс/мл. При нормальном или повышенном числе лейкоцитов

преобладают зрелые и молодые формы полинуклеаров, в то время как лейкопения обычно сопровождается гранулоцитопенией.

Цитологический состав мокроты представлен в подавляющем большинстве случаев полинуклеарными лейкоцитами, даже у больных с резко выраженной лейкопенией периферической крови, кроме того, мокрота содержит большое количество бактерий.

Выбор антибактериальной терапии

Частая ассоциация гриппа и *S. aureus* делает обязательным назначение на первом этапе терапии больным с подозрением на вирусно–бактериальную пневмонию антибиотиков, активных в отношении стафилококка. Даже при ранней и адекватной антибиотикотерапии летальность при данной форме пневмонии достигает 50%. Комбинация сочетанной вирусной и бактериальной пневмонии и лейкопении говорит в пользу стафилококковой пневмонии и очень плохого прогноза заболевания.

Диагноз стафилококковой инфекции у этих больных так очевиден, летальность так высока, а время от начала появления первых симптомов пневмонии и смерти больного так коротко, что необходимо немедленное назначение антибиотиков, обладающих активностью к пенициллин–резистентным *S. aureus*:

1. амоксиклав (1,2 г 3 раза в сутки);
2. цефуроксим (750 мг каждые 8 часов);
3. ципрофлоксацин (200– 400 мг каждые 12 часов);
4. клиндамицин (600 мг в/в каждые 6– 8 часов);
5. имипенем/циластатин (тиенам, доза зависит от тяжести инфекции, обычно 500 мг в/в каждые 6–8 часов).

Тиенам обладает исключительно широким спектром антибактериальной активности, что особенно благоприятно при назначении эмпирической терапии. В популяциях, где высока вероятность выявления метициллин–резистентных штаммов (в стационарах, домах инвалидов до 30– 40 %), наиболее оправданным выбором является назначение ванкомицина (1 г каждые 12 часов, необходима коррекция дозы при почечной недостаточности).

Вторичная бактериальная пневмония

Вторичная бактериальная пневмония, развивающаяся у больных гриппом, является серьезным осложнением, приводящим к значительным цифрам летальности. Так, в США смертность от вторичных

бактериальных осложнений во время сезонных эпидемий гриппа занимает 7-е место в общей структуре смертности у взрослых и 5-е — у детей.

Этиология вторичной бактериальной пневмонии

Наиболее частыми возбудителями, вызывающими пневмонию после гриппа, являются *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, в 15–30% случаев. Более редки *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pyogenes*, еще реже встречаются грамотрицательные бактерии (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*) и анаэробы (*Bacteroides spp.*).

Патогенез вторичной бактериальной пневмонии

Вторичная бактериальная пневмония развивается вследствие повреждающих эффектов вируса гриппа на цилиарный эпителий, замедления мобилизации лейкоцитов, нарушения процесса нейтрализации бактерий полиморфноядерными фагоцитами.

Вирус гриппа значительно снижает антиинфекционную резистентность организма пациента и способствует развитию вторичных бактериальных инфекций посредством целого ряда патогенетических механизмов. Наиболее значимым фактором является утрата целостности эпителия дыхательных путей под воздействием вируса гриппа, обладающего цитолитической активностью.

Кроме этого, вирус гриппа вызывает повышение экспрессии молекул адгезии на поверхности пораженных эпителиальных клеток, к которым могут прикрепляться бактерии, а также индуцирует апоптоз основных клеток иммунной защиты (альвеолярных макрофагов и нейтрофилов), приводя к локальной иммуносупрессии. В дополнение к этому происходит увеличение продукции провоспалительного цитокина — интерферона- γ , который снижает антибактериальные свойства альвеолярных макрофагов, а также нарушается функция клеток иммунной защиты дыхательных путей, способных секретировать антибактериальные пептиды.

В результате всего перечисленного при гриппе имеет место особое состояние дыхательных путей, предрасполагающее к развитию и к особо тяжёлому течению вторичной бактериальной пневмонии.

Клиника вторичной бактериальной пневмонии

Обычно пациент переносит типичный грипп, за которым следует период явного улучшения, некоторые больные даже успевают при-

ступить к работе. Однако затем через 3–14 дней после первых симптомов гриппа состояние пациента быстро ухудшается: появляются вторая волна лихорадки с ознобом, боли в грудной клетке плеврального характера, кашель с гнойной мокротой, может быть кровохарканье. Примерно в одной трети случаев заболевание не имеет двухфазного характера, и симптомы пневмонии “накладываются” на симптомы гриппа.

Физикальное обследование обнаруживает признаки фокального паренхиматозного процесса, часто с классическими признаками консолидации, эти данные подтверждаются рентгенографическим исследованием грудной клетки. Окраска мокроты по Граму позволяет выявить большое количество бактерий и полиморфно-ядерных лейкоцитов. У больных со вторичной бактериальной пневмонией нет признаков серьезной вирусной инвазии в паренхиму легких, поэтому течение и прогноз заболевания полностью связаны с природой и тяжестью бактериальной инфекции.

Диагностика вторичной бактериальной пневмонии

Диагностика гриппа в период эпидемии не представляет трудности и основывается на клинико-эпидемиологических данных.

В межэпидемический период диагноз «грипп» должен быть подтвержден лабораторно. Ранняя диагностика - исследование мазков со слизистой оболочки ротоглотки и носа методом флюоресцирующих антител или с помощью ИФА с целью выявления вирусных антигенов. Применяют также серологические (РСК, РТГА) и иммунохимические (ИФА) методы исследования, являющиеся ретроспективными, так как антитела к вирусу гриппа для подтверждения диагноза необходимо обнаружить в парных сыворотках, взятых в первые дни болезни, а затем через 5-7 дней.

Диагностическим является нарастание титра антител в 4 раза и более. При исследовании периферической крови в неосложненных случаях легкого и среднетяжелого течения обычно определяется лейкопения, умеренный палочкоядерный сдвиг, нормальная СОЭ.

Особенности антибактериальной терапии вторичной бактериальной пневмонии

Основными препаратами для начальной терапии вторичной бактериальной пневмонии являются антибиотики, активные по отношению к грамположительным микроорганизмам и *H. influenzae*: амоксицил-

лин/клавуланат (1–2 г в/в каждые 6–8 часов), эритромицин (1 г каждые в/в 6 часов), азитромицин (0,5 г per os в первый день, затем 0,25 г каждые 24 часа в течение 4–х дней), кларитромицин (0,5 г каждые 12 часов), цефуроксим (750 мг каждые 8 часов).

Таблица 3.

Режимы дозирования антибиотиков при пневмонии.

Препараты	Внутрь	Парентерально	Примечание
Бензилпенициллин	-	2 млн. ЕД 4-6 раз в сутки	
Амоксициллин	0,5-1 г 3 раза в сутки	Не применяется	Независимо от приема пищи
Ампициллин	Не рекомендуется	1-2 г 4-6 раз в сутки	Низкая биодоступность при приеме внутрь
Амоксициллин/ клавуланат	0,625 г 3 раза или 1 г 2 раза в сутки	1,2 г 3 раза в сутки	Во время еды
Тикарциллин/ клавуланат	-	3,2 г 3 раза в сутки	
Пиперациллин/ тазобактам	-	4,5 г 3 раза в сутки	
Цефуроксим	-	0,75 г 3 раза в сутки	
Цефуроксим аксетил	0,5 г 2 раза в сутки		После еды
Цефотаксим	-	1-2 г 3-4 раза в сутки	
Цефтриаксон	-	1-2 г 1 раз в сутки	
Цефепим	-	2 г 2 раза в сутки	
Цефоперазон/ сульбактам	-	2-4 г 2 раза в сутки	
Имипенем	-	0,5 г 3 раза в сутки	
Меропенем	-	0,5 г 3 раза в сутки	
Эртапенем	-	1 г 1 раз в сутки	
Клиндамицин	0,3-0,45 г 4 раза в сутки	0,6 г 4 раза в сутки	До еды
Линкомицин	0,5 г 3 раза в сутки	0,3-0,6 г 3 раза в сутки	До еды
Ципрофлоксацин	0,5 г 2 раза в сутки	0,2-0,4 г 2 раза в сутки в/в	До еды. Одновременный прием антацидов ухудшает всасывание
Офлоксацин	0,2-0,4 г 2 раза в сутки	0,2-0,4 г 2 раза в сутки в/в	Независимо от приема пищи. Одновременный прием антацидов ухудшает всасывание
Гентамицин	-	3-5 мг/кг 1 раз в сутки	
Амикацин	-	15 мг/кг 1 раз в сутки	
Рифампицин	-	0,3-0,5 г 2 раза в сутки	За 1 час до еды
Метронидазол	0,5 г 3 раза в сутки	0,5 г 3 раза в сутки	После еды

Кроме этиотропной, при пневмонии показана патогенетическая терапия, направленная на улучшение дренажной функции бронхиального дерева, уменьшение воспалительной инфильтрации, повышение реактивности иммунной системы.

Лечение гриппа и его осложнений

Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и осложненными формами инфекции, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, независимо от формы тяжести гриппа, люди пожилого и старческого возраста со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа.

При выявлении больного с признаками дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности, отека мозга осуществляют немедленную госпитализацию реанимационной бригадой скорой помощи. До ее прибытия вводят внутримышечно противогриппозный у-глобулин 6 мл, преднизолон -2 мг/кг массы тела, анальгин 50%-2 мл, димедрол 1%-2мл. Желательно начать антибактериальную терапию.

Больные легкими, среднетяжелыми неосложненными формами гриппа лечатся дома. Их изолируют в отдельную комнату или ширмой, часто проветривают помещение. В лихорадочный период рекомендуется постельный режим, тепло (теплая постель, грелки к ногам), молочно-растительная диета, обильное горячее питье: теплое молоко, фруктовые соки, морс, потогонные средства - мед, отвар липового цвета, малина и др.

Противовирусная терапия должна начинаться в первые 40 ч после появления симптомов. Например, прием озельтамивира в первые 12 ч после появления симптомов, сокращает продолжительность заболевания более чем на 3 дня по сравнению с приемом через 48 ч. Применение препаратов в более поздние сроки мало эффективно.

В настоящее время используют 2 группы противовирусных препаратов: блокаторы M_2 - каналов (амантадин, ремантадин) и ингибиторы нейраминидазы (занамивир, озельтамивир).

Режимы дозирования противовирусных препаратов

Ремантадин – производное амантадина, ингибитор ранней стадии специфической репродукции после проникновения вируса в клетку и до начальной транскрипции РНК. Взрослым внутрь после еды по 100 мг 3 раза в день в 1-й день, во 2-й и 3-й - по 100 мг 2 раза в день, в 4-й и 5-й - по 100 мг 1 раз. В 1-й день болезни возможен прием препарата однократно в дозе 300 мг. Детям 7-10 лет по 50 мг 2 раза в день, 11-14

лет-по 50 мг 3 раза в день. Курс 5 дней (выпускается в таблетках по 0,05 г).

Вирус пандемического гриппа H1N1 устойчив к амантадину и ремантадину.

Озелтамивир (тамифлю) – ингибитор нейраминидазы. Применяют по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней (взрослым и детям старше 12 лет).

Занамивир (реленза) – ингибитор нейраминидазы. Применяют по 10 мг 2 раза в сутки в виде орального спрея.

Таблица 2.

Режимы дозирования основных противовирусных препаратов при лечении и профилактике гриппа.

	Ремантадин	Занамивир	Озелтамивир
Возраст Для лечения	≥ 14 лет	≥ 7 лет	≥ 1 год
Возраст для профи- лактики	≥ 1 год	Не применяется	≥ 1 год
Доза для лечения	14-64 года: 100 мг 2 раза/сут.	10 мг 2 раза в сут- ки	1-12 лет – доза за- висит от массы, > 13 лет – по 75 мг 2 раза/сут.
Доза для профилак- тики	1-10 лет по 5 мг/кг сут 10-64 г по 100 мг 2 раза/сут	Не применяется	> 13 лет по 75 мг 1 раз/сут

Можно применять прочие препараты с противовирусной активностью, интерфероны и индукторы интерферонов.

Кагоцел – противовирусный и иммуномодулирующий препарат, индуктор синтера интерферона. Взрослым назначают в первые 2 дня - по 2 таблетки (24 мг) 3 раза в день, в последующие 2 дня - по 1 таблетке 3 раза в день. Всего на курс продолжительностью 4 дня - 18 таблеток. Профилактика проводится 7-дневными циклами: 2 дня - по 2 таблетки 1 раз/перерыв в течение 5 дней. Затем цикл повторяют. Длительность профилактического курса варьирует от 1 недели до нескольких месяцев.

Дейтифорин - противовирусный препарат, производное амантадина. Эффективен в отношении вирусов гриппа А. Назначается взрослым внутрь до еды по 0,1 г 3 раза в 1-й день, во 2-й и 3-й - по 0,1 г 2 раза, в 4-й и 5-й - по 0,1 г 1 раз (выпускается в таблетках по 0,05 г).

Арбидол – противовирусный и иммуномодулирующий препарат, индуктор синтеза интерферона. Взрослым внутрь по 0,2 г до еды 3 раза в день в течение 3-5 дней (выпускается в таблетках по 0,1 г).

Адапромин – противовирусный препарат, эффективен в отношении вирусов гриппа А (H3N2) и В. Взрослым внутрь после еды по 150 мг 1 раз в день в течение 3-5 дней.

Виразол (рибавирин) – противовирусный препарат, действует на РНК- и ДНК- содержащие вирусы. Взрослым по 0,2 г внутрь (после еды) 3-4 раза в день в течение 3-5 дней. Детям по 10 мг/кг в сутки.

Противовирусные препараты сочетают с патогенетической терапией.

Интерферон (лейкоцитарный человеческий) назначают интраназально по 5 капель в оба носовых хода 5-6 раз в день (или с интервалом 2 ч) в течение 2-3 дней.

Человеческий рекомбинантный $\alpha 2$ -ИФН обладает противовирусным (в отношении вирусов гриппа, герпеса), иммуномодулирующим и антипролиферативным действием; выпускается в виде мази, геля, ректальных суппозиторий в дозах 150000, 500000, 1000000 и 3000000 МЕ. Применение препарата снижает частоту ОРЗ в 2–5 раз, сокращает длительность острого периода, уменьшает выраженность клинических симптомов и частоту осложнений.

Тилорон (Лавомакс) – низкомолекулярный синтетический индуктор синтеза α -, β -, γ -ИФН эпителиальными клетками кишечника, гепатоцитами, Т-лимфоцитами, нейтрофильными лейкоцитами. Тилорон стимулирует стволовые клетки, в зависимости от дозы – антителообразование, уменьшает иммунодепрессию, нормализует баланс между CD4+ и CD8+-клетками, подавляет трансляцию вирусных белков и репродукцию вирусов. У взрослых при лечении гриппа и ОРВИ – по 125 мг 1 раз/сут. в первые 2 дня, затем по 125 мг через 48 ч, на курс 6 таблеток. Для профилактики гриппа и ОРВИ препарат назначают в дозе 125 мг 1 раз/нед. в течение 6 нед. Курсовая доза – 750 мг (6 таблеток). Побочные действия – возможно развитие диспепсии, кратковременного озноба, аллергических реакций.

Симптоматическая терапия

Хороший клинический эффект (жаропонижающее, анальгетическое, противовоспалительное действие) дает применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ацетилсалициловая кислота - взрослым 0,5 г 3 раза в сутки.

Мефенамовая кислота – взрослым 0,5 г 3 раза в сутки.

Парацетамол - взрослым по 2 таблетки 2-4 раза в день в течение 3-4 дней, детям 6-12 лет-1/2 таблетки по такой же схеме, панадол (бэби энд инфант) в виде суспензии с запахом клубники - детям до 3 мес - не более 1/4 ложки (2,5 мл), от 3 до 12 мес - 1/2 или 1 ложка (5 мл), от 1 года до 6 лет - 1-2 ложки, 6-12 лет - 2-4 ложки (в указанных дозах препарат можно принимать не более 4 раз в сутки); колдрекс по 2 таблетки 4 раза в сутки, детям 6-12 лет по 1 таблетке 4 раза в сутки в течение 3-5 дней.

Симптоматическая терапия зависит от выраженности тех или иных клинических проявлений гриппа.

При рините назначают галазолин, санорин и другие сосудосуживающие или дезинфицирующие препараты (в нос через каждые 3-4 ч). Для уменьшения сухости и першения в глотке назначают теплое питье (теплое молоко с «Боржоми»), полоскание горла раствором фурацилина (1:5000), соды, отхаркивающие средства.

При легкой и средней тяжести течения неосложненного гриппа антибиотики не назначают, за исключением лиц преклонного возраста и ослабленных сопутствующими заболеваниями, особенно бронхолегочной системы. Этой группе больных следует дать один из таблетированных антибактериальных препаратов: эритромицин, макропен, рокситромицин, азитромицин, котримоксазол, ампиокс, доксициклин, метациклин и др. в достаточных дозах в течение 3-7 дней.

Следует отметить, что легкая и среднетяжелая формы неосложненного гриппа имеют, как правило, благоприятный прогноз. При тяжелых и крайне тяжелых формах гриппа требуется проведение не только этиотропной терапии, но и нередко комплекса мероприятий, входящих в понятие интенсивной терапии.

Независимо от сроков поступления и наличия пневмонии всем больным тяжелыми и крайне тяжелыми формами гриппа из специфических средств вводят внутримышечно донорский противогриппозный γ -глобулин в дозе 3-6 мл, препарат по необходимости вводится повторно с интервалами в 6-12 ч, а при подозрении на стафилококковую природу пневмонии - антистафилококковый γ -глобулин от 4 до 20мл или антистафилококковую плазму 50-100 мл внутривенно. Проводят патогенетическую терапию, направленную на коррекцию важнейших систем жизнеобеспечения (кортикостероиды, детоксикационные средства, ингибиторы протеаз, вазоактивные препараты и др.).

Принципы лечения больных пандемическим гриппом А(Н1N1) (рекомендации ВОЗ)

Для лечения больных вирусом гриппа А(Н1N1) ВОЗ рекомендует:

- обязательную противовирусную терапию;
- применение антибиотиков только в случае пневмонии;
- постоянное насыщение кислородом, для исключения развития пневмонии.

Не рекомендуется:

- использование кортикостероидов, т.к. у молодых людей при выздоровлении наблюдаются аутоиммунные реакции;
- применение таких жаропонижающих, как ацетилсалициловая кислота и парацетамол.

Для больных с подозрением на грипп А(Н1N1) требуется госпитализация в случае появления у них одышки даже при малейшей физической нагрузке, синюшности в состоянии покоя, кровавого цвета в мокроте, изменения психики, у детей трудности с пробуждением.

По данным лабораторных исследований пандемический штамм А(Н1N1) устойчив к адамантанам (ремантадин и амантадин), но чувствителен к ингибиторам нейраминидазы (озельтамивир и занамивир). Однако уже появилось сообщение о выделении первого вируса этой разновидности, устойчивого к озельтамивиру.

Реабилитация при пневмонии (ЛФК)

Выяснение этиологии пневмонии имеет значение не только для правильного выбора медикаментозного лечения, в частности антибиотика, но и для своевременного назначения лечебной физкультуры (ЛФК). Знание морфологических изменений в тканях легких и бронхов при пневмонии, вызванной тем или иным возбудителем, формы и стадии заболевания способствует правильному и своевременному назначению ЛФК и выбору адекватных средств.

ЛФК принадлежит важная роль в комплексной терапии пневмонии. Раннее использование специальных дыхательных упражнений с учетом показаний и противопоказаний заметно ускоряет выздоровление больных.

Задачи ЛФК:

- ускорение ликвидации очага воспаления, улучшение бронхиальной проходимости и дренажной функции бронхов;
- восстановление равномерности вентиляции легких;
- устранение мышечного дисбаланса;

- улучшение деятельности нейрогуморальных механизмов регуляции функции внешнего дыхания;
- восстановление или повышение функции внешнего дыхания;
- улучшение вентиляционно-перфузионных отношений (устранение диссоциации между альвеолярной вентиляцией и легочным кровотоком);
- улучшение деятельности сердечно-сосудистой системы и защитных свойств организма;
- повышение психологического статуса и толерантности к физическим нагрузкам.

Физические упражнения способствуют увеличению вентиляции легких, которое достигается при повышении подвижности нижнего легочного края и экскурсии легких, устранении краевых ателектазов, ускорении рассасывания в очаге воспаления благодаря активизации лимфотока и кровотока по системе бронхиальной артерии, дренированию бронхов. Используют упражнения: статические, динамические дыхательные, дренирующие и растягивающие спайки. Улучшение трофических процессов в ткани легких способствует профилактике пневмофиброза.

Дыхательные упражнения и движения для мышц шеи, плечевого пояса, рук и ног влияют на деятельность сердечно-сосудистой системы, повышая функциональные резервы миокарда, увеличивая мышечный кровоток, снижая общее периферическое сосудистое сопротивление, повышая оксигенацию крови и утилизацию кислорода.

Противопоказания к назначению ЛФК: специфическая пневмония, тяжелая сердечная и легочная недостаточность.

Общие критерии назначения ЛФК: улучшение общего состояния, снижение температуры до субфебрильных или нормальных цифр, уменьшение лейкоцитоза, исчезновение острофазных реакций периферической крови. Определению срока назначения ЛФК в конкретном случае помогает знание возбудителей заболевания, морфологических и патофизиологических нарушений, которые они вызывают в организме.

При пневмонии лечебная гимнастика начинается сразу после уменьшения явлений интоксикации. Первоначально все упражнения выполняются в исходном положении лежа и направлены на улучшение легочной вентиляции.

Первые несколько дней занятия ЛГ проводятся на *постельном режиме*. Используются простые гимнастические упражнения малой

интенсивности, дыхательные упражнения и массаж. Исходные положения (И.П.): лежа на спине, на боку, сидя в постели с приподнятым изголовьем.

Начинают занятия с выполнения простых упражнений для мелких и средних мышечных групп верхних и нижних конечностей; упражнения для мышц туловища выполняют с небольшой амплитудой.

Применяются статические и динамические дыхательные упражнения. Сначала не допускается углубленное дыхание, так как оно может вызвать болезненные ощущения в грудной клетке (в зоне воспаления); по той же причине нельзя увеличивать подвижность грудной клетки. Для нормализации учащенного дыхания, которое возникает у больного пневмонией, применяются упражнения в урежении дыхания. Выдох должен быть продолжительным, что способствует улучшению вентиляции легких.

Усиление крово- и лимфообращения в легких с целью рассасывания воспалительного экссудата достигается с помощью гимнастических упражнений для мышц верхних конечностей и плечевого пояса.

Для предотвращения образования спаек (сращений) в полости плевры применяются повороты и наклоны туловища в сочетании с дыхательными упражнениями.

Продолжительность занятия — 10—15 мин; количество повторений каждого упражнения — 4—6 раз. Темп выполнения — медленный; для мелких мышечных групп — средний. Соотношение гимнастических и дыхательных упражнений — 1:1 или 2:1. Пребывание на постельном режиме зависит от состояния больного и в среднем длится 4 — 5 дней.

При *полупостельном*, или *палатном*, режиме нагрузка повышается — за счет увеличения количества общеукрепляющих упражнений, участия более крупных мышечных групп, использования на занятиях ЛФК различных предметов. Исходные положения — лежа на спине, на боку, сидя на стуле и стоя. Наряду с общеразвивающими упражнениями весьма целенаправленно применяются дыхательные упражнения. Для выведения из дыхательных путей усиленно образующейся мокроты используются кашлевые движения на выдохе и толчкообразный выдох. На занятиях рекомендуются дыхательные упражнения, укрепляющие вентиляцию пораженных отделов легких, а также упражнения, увеличивающие подвижность грудной клетки (наклоны, повороты туловища); они же помогут предупредить обра-

зование плевральных спаек. Помимо дыхательных и гимнастических упражнений применяется ходьба в сочетании с дыханием. Продолжительность занятий возрастает до 18—20 мин; количество повторений каждого упражнения — 6—8 раз. Темп — средний, амплитуда движений — полная. Некоторые упражнения выполняются с предметами (гимнастическими палками, мячами, гантелями). По окончании занятия рекомендуется массаж плечевого пояса и грудной клетки.

При *свободном режиме* применяются более сложные, чем в предыдущем режиме, упражнения с возрастающей общей нагрузкой, с использованием быстрого темпа, что вызывает значительное усиление дыхания. В комплекс лечебной гимнастики включаются упражнения с различными предметами: гимнастическими палками, гантелями, набивными и волейбольными мячами, направленные на увеличение подвижности грудной клетки, а также смешанные висы на гимнастической стенке. Используется ходьба в среднем темпе, с периодическими ускорениями. Можно включать в занятия и элементы спортивных игр: передачи и броски мяча в баскетбольную корзину. При выполнении всех этих упражнений нужно следить за дыханием, добиваясь его выравнивания и ритмичности.

Для восстановления механизма полного и правильного дыхания выполняются упражнения для тренировки отдельных фаз дыхательного цикла, а также дыхательные упражнения на избирательную вентиляцию пораженных участков легких.

При выполнении дыхательных упражнений больной должен акцентировать внимание на постепенном углубленном вдохе и медленном равномерном выдохе. Сначала выполняются статические дыхательные упражнения; в результате тренировки больной должен научиться произвольно изменять амплитуду дыхания, сознательно удлиняя выдох и паузу после него, и постепенно углублять вдох. Продолжительность занятий увеличивается до 25 — 30 мин.

После выписки из стационара больным рекомендуется продолжать занятия ЛФК либо в поликлинике или дома, либо в санаторно-курортных учреждениях. Используемые средства ЛФК и формы занятий зависят от назначенного двигательного режима: щадящего, щадяще-тренирующего или тренирующего.

Основными формами занятий являются утренняя гигиеническая гимнастика, оздоровительные ходьба, бег, плавание, езда на велосипеде, ходьба на лыжах и т.д.

Примерный комплекс специальных упражнений для больного с пневмонией

Исходное положение (И.П.) лежа на спине

1. Спокойное диафрагмальное дыхание, руки для контроля лежат на груди и животе. Повторить 4 — 5 раз.
2. Сцепить руки в «замок», поднять их вверх, потянуться — вдох, вернуться в И.П. — выдох, слегка удлинённый. Повторить 6 — 8 раз.
3. На вдохе поднять руки вверх — вдох, вернуться в И.П. — выдох. Повторить 6 — 8 раз.
4. Согнуть руки в локтях, развести в стороны — вдох, опустить их — выдох. Повторить 6 — 8 раз.

Исходное положение: лежа на здоровом боку

1. Отвести руку назад, слегка прогнуться — вдох, вернуться в И.П. — выдох. Повторить 6 — 8 раз.
2. Круговые движения прямой рукой. Дыхание произвольное. Повторить 6 — 8 раз.

Исходное положение: сидя на стуле, руки на коленях

1. Развести руки в стороны — вдох, обнять себя за плечи — выдох, пауза. Повторить 5 — 7 раз.
2. «Бокс». Согнуть руки в локтях, пальцы сжать в кулаки. Поочередно выбрасывать руки вперед — выдох. Повторить 8 — 10 раз каждой рукой.
3. Делать движения руками, как при плавании стилем «брасс», — согнуть руки в локтях, выпрямить их вперед и развести в стороны в горизонтальной плоскости. В И.П. — вдох, при движении руками — выдох. Пауза. Повторить 8 — 10 раз.
4. Сделать вдох. Поднять руку через сторону вверх и наклониться в противоположную сторону — выдох. Повторить 5 — 7 раз каждой рукой.

Исходное положение: стоя

1. Одна рука поднята вверх, другая опущена вниз, руки прямые, напряженные. Быстрым движением 6 — 8 раз сменить руки. Дыхание произвольное.

2. Руки на поясе. Сделать вдох. Наклониться влево, поднять правую руку вверх — выдох, вернуться в И.П. — вдох. Наклониться вправо, поднять левую руку вверх — выдох. Повторить 6 — 8 раз.
3. Кисти у плеч. Сделать 6 — 8 круговых движений локтями вперед и назад. Дыхание произвольное.
4. Подняться на носки, плечи поднять, пальцы в кулак — вдох, на выдохе вернуться в И.П. Повторить 6 — 8 раз.

Исходное положение: стоя, держа в руках гимнастическую палку

1. Взять палку за концы, поднять руки вверх, слегка прогнуться — вдох, отставить левую ногу в сторону и наклониться влево — выдох. Сделав паузу, выполнять тоже в другую сторону. Повторить 6 — 8 раз.
2. Поднять палку вверх и отвести правую ногу назад на носок, слегка прогнуться — вдох. Вернуться в И.П. — выдох; пауза. Сделать то же другой ногой. Повторить 6 — 8 раз.
3. Держа палку за середину одной рукой, развести руки в стороны на уровне плеч; палка при этом расположена вертикально. Передавать палку из одной руки в другую, сводя руки перед собой и снова разводя их. Дыхание произвольное. Повторить 5 — 7 раз.
4. Держа палку в опущенных руках за спиной, сделать вдох и, не сгибая ног, медленно наклониться вперед и поднять прямые руки вверх — выдох. Повторить 5 — 7 раз.
5. Держа палку в опущенных руках за спиной, вдохнуть и, сгибая руки в локтевых суставах, медленно подтянуть палку к лопаткам — выдох. Повторить 5 — 7 раз.
6. «Насос». На вдохе поочередные наклоны в стороны, рука скользит по бедру вниз. На выдохе вернуться в И.П. Повторить 6 — 8 раз.

Исходное положение стоя, держа в руках волейбольный мяч

1. Руки перед грудью. На вдохе повороты в стороны, на выдохе — вернуться в И.П. Повторить 6 — 8 раз.
2. Выполнять метание волейбольного мяча двумя руками из-за головы. Повторить 6 — 8 раз.

3. Выполнять броски волейбольного мяча рукой с пораженной стороны (сбоку, от плеча, из-за головы), одновременно наклоняя туловище в здоровую сторону. Повторить 6 — 8 раз.

Выполнять броски волейбольного мяча в баскетбольную корзину различными способами. Повторить 6 — 8 раз.

Профилактика гриппа

В целях профилактики проводится массовая вакцинация населения в предэпидемический период. Используется живая вакцина интраназально или инактивированная - подкожно, внутривожно (вакци-грипп, гриппол, инфлювак, бегривак, флюарикс, агриппал, инфлексал и др.).

В последние годы все большее значение приобретает концепция защиты населения от гриппа и других ОРВИ, базирующаяся на следующих принципах: общегигиенические мероприятия, направленные на оздоровление условий труда и быта; формирование здорового образа жизни, закаливание; применение средств, повышающих неспецифическую защиту организма; экстренная химио-профилактика.

Повышению общей неспецифической резистентности способствуют индукторы интерферона (мегасин, амиксин, ларифан, циклоферон и др.), адаптогены растительного происхождения (женьшень, китайский лимонник, элеутерококк и др.), а также поливитамины с микроэлементами, которые необходимо применять курсами 3-4 нед в период сезонных подъемов заболеваемости гриппом и другими ОРВИ.

Для экстренной профилактики используют:

- озельтамивир (при эпидемии гриппа А) – по 75 мг 1 раз в сутки,
- ремантадин (при эпидемии гриппа А) - по 50 мг 1 раз в день ежедневно в течение 10-15 дней,
- дейтифорин (грипп А и парагрипп) - при контакте с больным по 0,1 г в день в течение 10-12 дней,
- арбидол (грипп А и В) - при контакте с больным 0,2 г в день в течение 10-14 дней, в период эпидемии 0,1 г каждые 3-4 дня в течение 3 нед,
- адапромин - 100 мг в день в течение 5-10 дней.

Интраназально применяют 0,25% оксолиновую, 0,25% флореналевую или 0,25% теброфеновую мазь.

Перечисленные химиопрепараты используют только у взрослых. Детям для профилактики гриппа могут быть рекомендованы интерферон и чигаин интраназально.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Тема: «Дифференциальная диагностика гриппа и пневмонии».

Задача № 1

В терапевтическое отделение поступила больная М., 58 лет, с направительным диагнозом: пневмония.

Заболела 7 дней назад, в первый день наблюдалось познабливание, боль в суставах, недомогание. Со второго дня болезни температура поднялась до 38,70С, появился сухой кашель. Лечилась амоксициллином в таблетках, эффект отсутствовал.

При осмотре: кожа чистая. В легких некоторое укорочение перкуторного звука в нижних отделах справа, мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены, ритмичны, тахикардия, ЧСС=пульсу — 92 уд./мин. АД — 150/90 мм. рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, пальпируется селезенка.

Со слов больной: «В семье все болеют. Внук госпитализирован в больницу с пневмонией, у дочери тоже высокая температура и кашель, но она отказалась от госпитализации. Из животных дома есть кошка, недавно купили попугая».

1. Поставьте предварительный диагноз, обоснуйте его.
2. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?
3. Составьте план обследования и лечения.

Задача № 2

Больная П., 17 лет, вызвала врача «Скорой помощи». Жалобы на высокую температуру, нехватку воздуха, сухой кашель, сильную головную боль и боль в глазных яблоках. Больна третий день, заболевание началось остро, с озноба, головной боли, болей в мышцах и суставах, повышения температуры до 39,2⁰С. Со второго дня появились боли за грудиной, сухой кашель, заложенность носа. На третий день температура снизилась до 38⁰С, но усилился кашель, появилась скудная мокрота розового цвета, прогрессирующая слабость, чувство нехватки воздуха. При осмотре — состояние тяжелое. Беспокойна, не может лежать, бледная, цианоз губ. При аускультации легких — дыхание жесткое, небольшое количество рассеянных, сухих и влажных хри-

пов. ЧД — 40 в минуту. Пульс — 120 уд./мин, ритмичный. АД — 80/40 мм рт. ст.

1. Поставьте предварительный диагноз и обоснуйте его.
2. Определите тактику ведения больной.

Задача № 3

Больной В., 45 лет, обратился повторно к врачу 8.01 с жалобами на кашель со скудной мокротой, умеренную боль в грудной клетке слева, плохой аппетит, головную боль, повышение температуры тела до 38,6°C. По собственному утверждению, болен с 4.01, в этот день появилась головная боль в области лба, озноб, повысилась температура до 39,8°C, отмечалась ломота в теле. С 5.01 добавились скудные выделения из носа, першение в горле, сухой кашель. Обратился к врачу. Была назначена симптоматическая терапия (обильное питье с медом, глюконат кальция, аскорутин, на ночь солпадеин). Состояние несколько ухудшилось. Слабость уменьшилась. 7.01 температура тела была нормальной. 8.01 кашель усилился, сначала сухой, затем с трудно отходящей мокротой, появилась боль в грудной клетке слева, потливость, вновь повысилась температура до 38,6°C. Объективно: состояние средней тяжести. Кожные покровы обычной окраски. На крыльях носа подсыхающие герпетические высыпания. Незначительный цианоз губ. Слизистая глотки слегка гиперемирована, на мягком небе зернистость. В легких слева, в нижних отделах под лопаткой и по аксиллярной линии притупление перкуторного звука, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы. ЧД — 26 в минуту. Тоны сердца приглушены. АД 120/70 мм рт. ст. Менингеальных явлений нет.

1. Поставьте диагноз и обоснуйте его.
2. Решите вопрос о необходимости госпитализации.
3. План обследования и лечения.

Задача № 4

В поликлинику обратился больной К., 17 лет. Жалобы: слабость, разбитость, небольшой кашель и насморк, одышка, боли в суставах. Температура тела 37,4°C. При осмотре выявлено жесткое дыхание в легких, а при рентгенологическом исследовании — с обеих сторон небольшие инфильтративные тени. Поставлен диагноз «ОРЗ, пневмония», назначено лечение пенициллином, состояние не улучшилось. Через 7 дней при повторном рентгенологическом исследовании в легких обнаружены те же изменения, но другой локализации. Больной

предъявлял те же жалобы, но при этом у него появились сыпь и зуд кожи, которые были расценены как лекарственная аллергия, в связи с чем, отменен пенициллин и назначен супрастин. Анализ крови: лейкоцитоз, эозинофилия (18%), незначительная гипохромная анемия. Эпиданамнез: живет в общежитии, питается в столовой, покупает овощи на рынке, не соблюдает правил личной гигиены.

1. Предварительный диагноз и его обоснование.
2. Проведите дифференциальный диагноз.
3. Составьте план обследования и лечения.

Задача № 5

Больной 19 лет, военнослужащий, обратился к врачу 15.01.99 г. на 3-й день болезни. 13.01.99 г. появились насморк и кашель. В течение первых двух дней температура не поднималась выше $37,3^{\circ}$ — $37,8^{\circ}\text{C}$, принимал тетрациклин по 0,3 г 4 раза в день. В это же время в воинской части отмечены случаи ОРЗ.

На 3-й день болезни самочувствие резко ухудшилось: температура тела повысилась до 40°C и сопровождалась ознобом, появилась резкая головная боль, была повторная рвота. На лице, туловище и конечностях появилась геморрагическая сыпь. Состояние крайне тяжелое. Сознание затемнено, реакция на окружающее вялая, больной адинамичен. Легкая гиперемия и зернистость слизистой ротоглотки, герпетические высыпания на губах и крыльях носа. Кожные покровы бледные, на лице, туловище и конечностях обильная геморрагическая «звездчатая» сыпь. Общая гиперестезия. Отмечены ригидность затылочных мышц, положительный симптом Кернига, легкая сглаженность правой носогубной складки.

Через 8 часов на фоне проводимой терапии у больного возникли двигательное беспокойство, бред, судорожные подергивания мышц лица и верхних конечностей. Выявлены положительные симптомы Бабинского и Россолимо. АД 80/40 мм рт. ст., пульс 52 уд./мин, число дыхательных движений 48 в мин. Суточный диурез составил 120 мл.

1. Укажите наиболее вероятный диагноз:
 - А) Грипп
 - Б) Менингококковая инфекция
 - В) Сепсис
 - Г) Болезнь Шенлейна-Геноха
2. Выберите наиболее правильную врачебную тактику:
 - А) Лечение на дому

- Б) Экстренная госпитализация в ОРИТ инфекционного стационара.
- В) Госпитализация в ОРИТ терапевтического стационара.
- Г) Госпитализация в инфекционный стационар.

ОТВЕТЫ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Ответ № 1

1. Орнитоз, пневмоническая форма. В пользу данного диагноза говорит наличие клинических признаков пневмонии, гепатолиенального синдрома, неэффективность лечения амоксициллином, одновременное заболевание нескольких членов семьи, контакт с птицей.
2. Ку-лихорадка, легионеллез, микоплазменная инфекция, бактериальная пневмония.
3. РСК, РТГА, орнитозным антигеном, РСК с коксиейезным и микоплазменным АГ, исследование мокроты в ИФА для выявления легионелл, обнаружение антител в НРИФ.
4. Лечение. Антибиотики тетрациклинового ряда или рифампицин в средних терапевтических дозах до 7-10 дней нормальной температуры.

Ответ № 2

1. Грипп, тяжелое течение, осложненный первичной вирусной пневмонией с развитием ОРДС. Диагноз поставлен на основании характерных для гриппа симптомов и появившихся на третий день признаков легочно-сердечной недостаточности, мокроты розового цвета.
2. Экстренная госпитализация на реанимобиле в отделение интенсивной терапии инфекционной больницы. Оксигенотерапия, дыхательная реанимация, санация дыхательных путей, ингибиторы нейраминидазы, плазмаферез, бронхолитики, стабилизация гемодинамики, антибиотики широкого спектра действия.

Ответ № 3

1. Грипп. Осложнение: Вторичная бактериальная левосторонняя очаговая пневмония средней тяжести. В пользу данного диагноза свидетельствует острое развитие болезни на 4 день от начала заболевания гриппа, озноб, костно-мышечная боль, боль в области лба, повышение температуры тела, появление насморка, першение в горле, кашель, боли в проекции трахеи, гиперемия и зернистость слизистой мягкого неба, улучшение самочувствия с последующим его ухудше-

нием, появление болей в груди, дальнейшее усиление кашля. Данные перкуссии и аускультации позволяют поставить диагноз.

2. По клиническим и эпидемиологическим показаниям необходима госпитализация.

3. Рентгенография грудной клетки, анализ мокроты на флору с определением чувствительности к антибиотикам. Постельный режим, антибиотики широкого спектра действия, ингибиторы нейраминидазы. Сердечно-сосудистые средства, вдыхание увлажненного кислорода, отхаркивающие, десенсибилизирующие препараты, витамины.

Ответ № 4

1. Гельминтоз — ранняя (миграционная) фаза, вероятнее всего, аскаридоз. Диагноз поставлен на основании выявленного токсикоаллергического синдрома. В пользу аскаридоза свидетельствует наличие «летучих» инфильтратов в легких и данные эпиданамнеза.

2. Дифференциальный диагноз проводят с анкилостомидозами, токсокарозом, трихинеллезом, филяриатозами, стронгилоидозом.

3. РНГА с антигенами аскарид, обнаружение личинок в мокроте, гельминтологическое исследование фекалий в кишечной фазе.

Ответ № 5

1. 1Б

2. 2Б

Список литературы:

1. Авдеев С.Н. Пневмония при гриппе // Русский медицинский журнал. Общий номер. 2000, Т. 8. № 13-14. С. 545-548.
2. Александрова М.А. Пневмония как осложнение гриппа // Русский медицинский журнал. 2006, № 2. С.90-94.
3. Болезни органов дыхания // Руководство под ред. Пугова Н.В. М.:Медицина. 1989, Т.1. 630 с.
4. Вирусная пневмония грипп А (H1N1), осложненная ОРДС / Полушин Ю.С. и [др.] // Общая реаниматология. 2010, Т. 1. № 3. С. 15-22.
5. Воробьев А.И. Рекомендации Форумного комитета РАМН "Как лечить пневмонию при гриппе А(H1N1)"// <http://rspor.ru/forum/viewtopic.php?id=209>, дата обращения 07.02.2011.
6. Епифанов В.А. Восстановительная медицина // Справочник М., «ГЭОТАР-Медиа» 2007, 588 с.
7. Иммунотерапия острой респираторной инфекции и её осложнений / Сафонова О.А. [и др.] // Иммунология. 2009, № 1. С. 30-50.
8. Клинические особенности внебольничной пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 / Говорин А.В. и [др.] //Пульмонология. 2010, № 5. С. 27-29.
9. Маркова Т.П. Профилактика и лечение респираторных инфекций //Русский медицинский журнал. 2010, Т 18. № 2. С. 77-82.
10. Опыт применения осельтамивира при пандемии гриппа 2009 года //Клиническая фармакология и терапия. 2009, Т.18. № 5. С. 5-9.
11. Осельтамивир (Tamiflu™): возможность высокоэффективного лечения гриппа / Колобухина Л.В.и [др.] //Русский медицинский журнал. 2008, Т. 16. № 2. С.69-74.
12. Особенности полиорганной недостаточности у больных с внебольничной пневмонией, вызванной высокопатогенным вирусом гриппа А (H1N1) / Левит А.Л. и [др.] //Инфекции в хирургии. 2010, № 4. С. 13-16.
13. Организация медицинской помощи больным с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1 // Шаповалов К.Г. и [др.] //Общая реаниматология. 2010, Т. 4. № 2. С. 15-20.

14. Особенности течения и лечения внебольничных пневмоний в период эпидемии гриппа / Колосов В.П. и [др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2010, Выпуск 36. С. 17-19.
15. Пандемический грипп 2009 г. в России: происхождение, антигенные, биологические свойства вируса и чувствительность к противовирусным препаратам / Еропкин М.Ю. и [др.] // Русский медицинский журнал. 2010, Т. 18. № 7. С.410-416.
16. Профилактика осложнений гриппа с помощью ингибиторов нейраминидазы // Клиническая фармакология и терапия. 2007, Т 16. № 5. С. 13-17.
17. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России, 2009.
18. Тяжелая форма гриппа А (H1N1) – патологическая анатомия легких / Черняев А.Л. и [др.] // Общая реаниматология. 2010, Т.4. № 3. С. 23-28.
19. Физическая реабилитация С.Н. Попов, «Феникс» Ростов-на – Дону, 2005, 603стр.
20. Hussell T, Wissinger E, Goulding J. Bacterial complications during pandemic influenza infection // Future Microbiol. 2009; 4: 269-72.
21. Karlström A., Boyd K.L., English B.K., McCullers J.A. Treatment with protein synthesis inhibitors improves outcomes of secondary bacterial pneumonia after influenza // J Infect Dis. 2009; 199 (3): 311-9.

.

