

Вирусные пневмонии: особенности диагностики, течения и лечения

Ю.Ю. Корин, Л.В. Куколь

Санкт-Петербургский государственный университет

Viral pneumonia: features of diagnostics, clinical course and treatment

Yu. Korin, L. Kukul'

St. Petersburg State University

© Ю.Ю. Корин, Л.В. Куколь, 2020 г.

Резюме

Вирусные пневмонии являются значимой причиной заболеваемости и смертности. В обзоре обсуждаются особенности клиники, диагностики, течения и лечения различных вирусных инфекций и обусловленных ими пневмоний, необходимость проведения дифференциальной диагностики между вирусной и бактериальной пневмонией. Появление таких инфекций, как тяжелый острый респираторный синдром, ближневосточный респираторный синдром, и развитие пандемии COVID-19 поставили перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным с вирусными пневмониями. Клиническая картина заболеваний часто не отличается от таковой при инфекциях другой этиологии, для постановки диагноза необходимы эпидемиологические данные. Значительная часть исследователей сообщают, что среди клинических особенностей вирусных пневмоний, в том числе и COVID-19, обращает на себя внимание риск развития респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности. В лабораторных данных наблюдается тенденция к развитию лимфоцитопении. Рентгенологическая картина включает очаги затемнения по типу «матового стекла», очаги консолидации, характерно субплевральное расположение изменений. Помимо прочего, при COVID-19 наблюдают потерю калия, склонность к гиперкоагуляции и последующему тромбообразованию, что обусловли-

вает необходимость терапевтического воздействия на соответствующие звенья патогенеза. Возможности этиотропной терапии вирусных пневмоний, включая COVID-19, на данный момент скудны, обсуждаются возможности различных лекарственных средств.

Ключевые слова: вирусная пневмония, SARS, MERS, SARS-CoV-2, вирус гриппа, вирус парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус человека, риновирус, аденовирус

Summary

Viral pneumonia is a significant cause of morbidity and mortality. This review looks at the clinical features, diagnostics, clinical course, as well as options of treatment of viral infections and associated pneumonias, the necessity of differential diagnostics between viral and bacterial pneumonias. The emergence of such infections as severe acute respiratory syndrome, Middle East respiratory syndrome, and the rise of COVID-19 pandemic have posed new challenges for clinicians in terms of rapid diagnostics and medical care delivery for patients with viral pneumonia. The clinical manifestations of diseases are often indistinguishable from infections of other etiologies, and epidemiological data are necessary for diagnosis. Many researchers report that among clinical features of viral pneumonia, including COVID-19, the risk of developing respiratory distress syndrome and multiple organ failure are noteworthy. Laboratory data show a tendency to lymphocytopenia. Radiological signs include ground-glass

opacities, areas of consolidation, often located subpleurally. In addition, potassium loss, as well as predisposition to hypercoagulation with further thrombogenesis are also a concern in COVID-19 patients, and have to be addressed accordingly. Etiotropic therapy options for viral

pneumonia, including COVID-19, are scarce today, various medications are being discussed.

Keywords: viral pneumonia, SARS, MERS, SARS-CoV-2, influenza virus, PIV, RSV, HMPV, rhinovirus, adenovirus

Введение

Вирусные пневмонии являются значимой причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Помимо развития воспаления легких у иммунокомпрометированных лиц, вирусы являются также важным фактором развития внебольничной пневмонии и у лиц в общей популяции. Среди 2259 пациентов, госпитализированных в США в период с января 2010 г. по июнь 2012 г. с рентгенологически подтвержденной внебольничной пневмонией, возбудитель удалось выделить в 38% случаев исследования материала, при этом в 23% случаев были выявлены один или несколько вирусов, и только в 11% случаев — бактерии [1].

Проведение дифференциальной диагностики между вирусной пневмонией и бактериальной пневмонией зачастую затруднено. В пользу вирусной этиологии пневмонии свидетельствуют двусторонние интерстициальные изменения на рентгенограмме органов грудной полости без признаков консолидации, число лейкоцитов менее 10×10^9 кл./л, концентрация С-реактивного белка < 20 мг/л, концентрация прокальцитонина $< 0,1$ мкг/л, наличие симптомов ринита, сухих свистящих хрипов, отсутствие ответа или медленный ответ на антибактериальную терапию. В пользу бактериальной пневмонии свидетельствуют долевая альвеолярная инфильтрация на рентгенограмме, лейкоцитоз более 15×10^9 кл./л, концентрация С-реактивного белка > 60 мг/л, концентрация прокальцитонина $> 0,5$ мкг/л [2]. Однако и при вирусных пневмониях также могут встречаться изменения по типу консолидации, возможно развитие выраженной воспалительной реакции, вплоть до развития сепсиса.

Появление нового коронавируса SARS-CoV-2 и развитие пандемии COVID-19 поставили перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным вирусными пневмониями в условиях перегрузки систем здравоохранения. Представляется актуальным рассмотреть имеющиеся данные литературы об особенностях диагностики, клинического течения и лечения вирусных пневмоний.

Поиск данных литературы

Поиск данных осуществлялся с помощью систем Google Scholar и PubMed Национальной медицинской

библиотеки США. Также использованы материалы, доступные на интернет-страницах ВОЗ и Центров по контролю и предотвращению заболеваний США (CDC).

Коронавирусные пневмонии

Коронавирусы содержат однонитевую РНК с положительной полярностью, способны поражать животных и человека. Помимо SARS-CoV-2, вызвавшего текущую пандемию коронавирусной инфекции, известны 6 видов коронавирусов, способных вызывать заболевания у человека, включающие SARS-CoV и MERS-CoV.

Тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome, SARS). Связан с вирусом SARS-CoV. Вспышка SARS была зафиксирована в Китае в 2002–2004 гг. Клиническая картина SARS-инфекции у взрослых пациентов имела типичные проявления ОРВИ: повышение температуры тела, озноб, головная боль, миалгии, признаки фарингита, кашель. У порядка 70% пациентов развивалась одышка. У части пациентов (10–20%) отмечали диарею. Летальность при SARS составляла около 6,8% среди пациентов до 60 лет и 43% у пациентов старшего возраста. В большинстве случаев у пациентов развивалась пневмония. От 10 до 20% пациентов нуждались в переводе на ИВЛ [3, 4]. Была выдвинута гипотеза, согласно которой поражение легких при SARS может быть связано, в том числе, с чрезмерно сильным иммунным ответом [5]. В лабораторных данных обращала на себя внимание лимфоцитопения [3]. Рентгенологическая картина включала очаги затемнения по типу «матового стекла», в зонах затемнения встречалось утолщение интерстиция, при выраженном характере напоминаясь булыжную мостовую. Также определялись очаги консолидации [6]. Наблюдала тенденцию к преимущественному поражению нижних отделов, периферии легких. Формирование полостей, лимфаденопатия и плевральный выпот не были характерны для SARS [7].

В лечении SARS было предложено использовать плазму реконвалесценто, рибавирин, препараты интерферона, ингибитор ВИЧ-протеазы лопинавир-ритонавир. Применялись глюкокортикоиды, в частности при развитии РДС. Эффективность и безопасность опций лечения SARS установлены не в полной мере [3, 8].

Ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory syndrome, MERS). По данным

ВОЗ, с момента первой вспышки на Ближнем Востоке в 2012 г. по конец ноября 2019 г. было зафиксировано 2494 подтвержденных случая MERS-CoV-инфекции в 27 странах, из них 858 случаев закончились летальным исходом. Летальность, таким образом, составляет 34,4% [9]. Проявления MERS варьируют от типичных признаков ОРВИ, рвоты и диареи до тяжелой пневмонии с развитием полиорганной недостаточности. Клиническая картина зачастую не отличается от таковой при инфекциях другой этиологии, для постановки диагноза необходимы эпидемиологические данные [10, 11].

Как и в случае SARS, среди рентгенологических находок отмечали одно-, двусторонние затемнения по типу «матового стекла», очаги консолидации, субплевральное и базальное расположение поражений. В некоторых случаях определялся плевральный выпот, формирование полостей было не характерно [11, 12]. В лабораторных данных отмечали лимфоцитопению [11].

Специфического лечения MERS с подтвержденной эффективностью на данный момент нет. Одна из возможных опций терапии — плазма реконвалесцентов. Эффективность рибавирина, препаратов интерферона не доказана [11]. Проводится клиническое испытание комбинации лопинавира-ритонавира и интерферона β -1b [13].

SARS-CoV-2. В декабре 2019 г. появились сообщения о возникновении случаев пневмонии неизвестной этиологии в Ухане, Китай. В результате секвенирования материала от пациентов, полученного при проведении бронхоальвеолярного лаважа, был выявлен ранее неизвестный вирус, в настоящее время названный SARS-CoV-2 [14].

Представляет научный интерес изучение при COVID-19 роли ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ангиотензинпревращающий фермент-2 (АПФ2) преобразует ангиотензин-2 (AT2), который через рецепторы к ангиотензину первого типа (rAT1) оказывает провоспалительное действие, в ангиотензин-1-7, обладающий противовоспалительными свойствами [15]. Установлено, что SARS-CoV-2 использует АПФ2 в качестве рецептора при проникновении в клетку, приводя к снижению активности последнего, что ведет к излишней активации rAT1 [15, 16]. Выдвинута гипотеза, что ингибиторы РААС, в частности rAT1, могут являться одной из терапевтических опций для предотвращения повреждения легких [17]. В другом исследовании получено, что ингибиторы РААС потенциально могут увеличивать экспрессию АПФ2, были высказаны опасения, что применение ингибиторов РААС может приводить к утяжелению течения COVID-19 [18]. Однако, согласно имеющимся на данный момент сведениям, прием иАПФ и БРА не имеет неблагоприятного влияния на тяжесть течения COVID-19 [19, 20].

Клинические проявления. N. Chen и соавт. представили описательное исследование 99 случаев пневмонии COVID-19 среди пациентов Wuhan Jinyintan Hospital (г. Ухань, КНР). У большинства отмечали лихорадку (83%) и кашель (82%). Одышка встречалась примерно у трети пациентов (31%). Менее часто отмечали боль в мышцах (11%), спутанность сознания (9%), головную боль (8%), проявления фарингита (5%). Диарея была отмечена у 2% пациентов, тошнота и рвота у 1% пациентов. Средний возраст пациентов составил 55,5 лет [21].

Подобные клинические характеристики отмечены D. Wang и соавт. среди 138 больных с COVID-19 пневмонией, находившихся на лечении в Zhongnan Hospital Университета г. Ухань. Медианный возраст пациентов составил 56 лет. В манифестном периоде наиболее часто отмечали лихорадку (98,6%), слабость (69,6%), сухой кашель (59,4%), боли в мышцах (34,8%) и, вновь у трети пациентов, одышку (31,2%). Боль в горле отмечали у 17,4% пациентов, тошноту и диарею — у 10,1%, головную боль — у 6,5%, рвоту — у 3,6%, боли в животе — у 2,2% пациентов [22].

В другом исследовании, которое включило 1099 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 инфекции, госпитализированных в различные клиники Китая, у 91,1% пациентов при поступлении был установлен диагноз пневмонии. Лихорадка за период госпитализации отмечена у 88,7% пациентов. Кашель наблюдали у 67,8% пациентов, выделение мокроты у 33,7%. Отметили слабость 38,1% больных, одышку — 18,7%, боли в мышцах или суставах — 14,9%, проявления фарингита — 13,9%, головную боль — 13,6%, озноб — 11,5% пациентов. Тошнота или рвота встречались редко (5,0% пациентов), как и диарея (3,8%) [23].

На компьютерной томографии (КТ) при COVID-19 пневмонии преобладают двусторонние поражения легких, определяются затемнения по типу «матового стекла» с возможным утолщением септ, очаги консолидации, характерно субплевральное расположение изменений. Картина по типу «дерева в почках», формирование кист, полостей, значительная лимфаденопатия не характерны для COVID-19 пневмонии [24–26].

Осложнения, причины смерти. Осложнения COVID-19 включают острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), острое поражение миокарда, нарушения ритма сердца, острое повреждение почек [22, 23]. По данным N. Guan и соавт., из 1099 включенных в исследование пациентов перевод на инвазивную вентиляцию легких потребовался 2,3% больных [23].

Среди 68 летальных исходов в исследовании Q. Ruan и соавт. в 53% случаев причиной смерти явилась дыхательная недостаточность, у 7% пациентов с поражением миокарда причиной смерти явилась недостаточность кровообращения, у 33% пациентов

причиной летального исхода явилась смешанная сердечно-легочная недостаточность. Авторы обращают внимание на возможность развития у пациентов с COVID-19 фульминантного миокардита и синдрома «цитокинового шторма» [27]. Однако P. Sinha и соавт. в публикации в JAMA Internal Medicine подвергают гипотезу развития «цитокинового шторма» сомнению, обращая внимание на то, что приведенные в ряде публикаций по COVID-19 показатели уровня IL-6 даже при тяжелом течении заболевания значительно ниже таковых в ранее опубликованных работах, посвященных острому респираторному дистресс-синдрому [28].

Вследствие стимуляции РААС больные COVID-19 склонны к развитию гипокалиемии, основной путь потери — выведение с мочой. Прекращение потерь калия является благоприятным прогностическим признаком [29]. Больные COVID-19 склонны к развитию тромботических осложнений, в частности тромбоза глубоких вен, тромбозамболии легочной артерии, при этом тромботические события могут развиваться в том числе на фоне недостаточности проводимой тромбопрофилактики [30].

Предикторы тяжелого течения. Тяжелое течение COVID ассоциировано со старшим возрастом пациентов, наличием коморбидной патологии, более высокими баллами по шкале SOFA [22, 31]. Стоит отметить, однако, что COVID-19 может поражать пациентов любого возраста, в том числе детского. По данным Y. Dong и соавт., большинство детей переносило инфекцию в нетяжелой форме, доля больных с тяжелым и критическим течением (5,8%) была меньше, чем у взрослых (18,5%). Доля пациентов детского возраста с тяжелым и критическим течением заболевания была наибольшей среди детей первого года жизни, составил 10,6%; в группе от 1 до 5 лет — 7,3%; в группе от 6 до 10 лет — 4,2%; в группе от 11 до 15 лет — 4,1%, среди пациентов 16 лет и старше — 3,0% [32].

У погибших пациентов отмечали значимо более высокую концентрацию ферритина, С-реактивного белка, IL-6 относительно таковой у выживших пациентов, выраженное снижение содержания лимфоцитов и увеличение общего числа лейкоцитов [22, 27, 31]. Наличие лимфоцитопении предложено использовать как один из диагностических критериев COVID-19 [21]. Среди погибших больных отмечено значительно более выраженное повышение уровня Д-димера [22]. Zhou и соавт. отметили связь увеличения риска летального исхода с повышением уровня Д-димера более 1 мкг/мл [31].

Показатели летальности при COVID-19 окончательно не установлены, имеющиеся на сегодняшний день данные в определенной степени противоречивы, что может быть обусловлено различными подходами к статистическому учету в странах мира.

Лечение. Возможности этиотропной терапии вирусных пневмоний, включая COVID-19, на данный момент скудны, обсуждаются возможности различных лекарственных средств.

В исследовании лопинавира-ритонавира не было выявлено значимой клинической эффективности по сравнению со стандартной терапией [33]. По предварительным данным, прием ремдесивира был связан с меньшим медианным временем выздоровления по сравнению с приемом плацебо: 11 дней по сравнению с 15 днями [34].

В клинической практике применялись противомалярийные препараты — хлорохин и гидроксихлорохин, в том числе в комбинации с азитромицином. Однако в наблюдательном исследовании, включившем анализ 1376 случаев COVID-19, из которых в 58,9% наблюдений пациенты получали гидроксихлорохин, не было выявлено значимого влияния приема гидроксихлорохина на риск наступления конечной точки интубации или смерти пациента [35]. В конце мая 2020 г. в The Lancet были опубликованы результаты анализа историй болезни 96 тыс. пациентов, согласно которому назначение хлорохина, гидроксихлорохина или их комбинации с макролидами приводило к снижению выживаемости и увеличению частоты развития желудочковых нарушений ритма. Однако затем статья была отозвана. По данным S. Arshad и соавт., напротив, применение гидроксихлорохина обеспечивало значительное снижение риска смерти больных COVID-19 (отношение рисков 0,34), как и применение гидроксихлорохина с азитромицином (отношение рисков 0,29) [36]. Имеются сообщения о применении препаратов внутривенного иммуноглобулина в качестве дополнительной опции терапии [37].

Рутинное назначение глюкокортикоидов при COVID-19 на данный момент не показано [38]. Тем не менее глюкокортикоиды полезны для больных, получающих кислородную поддержку. По предварительным данным исследования RECOVERY, назначение дексаметазона снижало 28-дневную летальность на 35% среди пациентов, находящихся на инвазивной вентиляции легких, и на 20% среди пациентов, получавших кислород без инвазивной вентиляции. Среди пациентов, не получавших респираторной поддержки, положительного эффекта отмечено не было [39].

Имеются данные, что биологические препараты, такие как ингибитор IL-6 тоцилизумаб и блокатор рецепторов к IL-1 анакинра, могут улучшить прогноз пациентов в тяжелом состоянии [40, 41]. В условиях отсутствия эффективных противовирусных препаратов для лечения пациентов в тяжелом состоянии возможно применение препаратов плазмы реконвалесценто [42].

Для предотвращения тромботических осложнений показано использование антикоагулянтов, в частности низкомолекулярных гепаринов. Назначение антикоагулянтов улучшает прогноз у тяжелых больных COVID-19 с признаками развития гиперкоагуляции, такими как значимое увеличение уровня Д-димера, соответствие критериям сепсис-индуцированной коагулопатии [43].

Гриппозные пневмонии

Вирусы гриппа являются РНК-содержащими вирусами с отрицательной полярностью, относятся к семейству *Orthomyxoviridae*. Три подтипа вызывают заболевания у людей — А, В, С. Потенциал к развитию пандемии имеет только тип А. Тип В может вызывать эпидемии, но не связан с развитием пандемий, так как не имеет резервуара среди животных. Вирус гриппа типа А далее разделяется на подтипы согласно разновидностям двух мембранных гликопротеинов — гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (NA). Грипп типа В разделяют на подтипы Виктория и Ямагата, названные по месту обнаружения.

Повреждение легочной ткани при гриппе развивается в результате не только цитопатического действия вируса гриппа, но и непропорционально сильной воспалительной реакции. Пандемии гриппа в 1918 г. (тип H1N1, «испанка»), 1957 г. (H2N2) и 1968 г. (H3N2) были ассоциированы со значительной заболеваемостью и летальностью. Последняя на данный момент пандемия гриппа, произошедшая в 2009 г. («свиной грипп»), была также связана с типом H1N1, штамм был обозначен как H1N1pdm09. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), в США в период с апреля 2009 по апрель 2010 г. зафиксировано около 60,8 млн случаев заболевания, 12 469 больных погибли. После окончания пандемии вирус продолжил циркулировать в популяции. Всего за период 2009–2018 гг. CDC зафиксировало по меньшей мере 100,5 млн случаев заболевания «свиным гриппом» и 75 тыс. случаев гибели пациентов [44].

«Птичий грипп» типа А представлен рядом штаммов, различающихся по патогенности. Поражает птиц, в некоторых случаях также может вызывать заболевания у человека, в том числе с развитием тяжелой пневмонии. В группе риска находятся лица, контактирующие с птицей. Также, ввиду описания ряда случаев заболевания среди членов семей, предполагается, что ряд штаммов «птичьего гриппа», в частности H5N1, H7N7 и H7N9, способны ограниченно передаваться от человека к человеку. По данным ВОЗ, вирус штамма H5N1 за период времени с 2003 по 2019 г. вызвал 861 подтвержденный случай заболевания, 455 больных скончались; уровень летальности, таким образом,

составил 52,8% [45]. Сезонный грипп также является значимой причиной заболеваемости и смертности. По данным международного исследования, опубликованного в *The Lancet* в 2018 г., число летальных исходов во всем мире, связанных с сезонным гриппом, оценивают в 291–646 тыс. случаев ежегодно [46]. Большое значение для диагностики имеют эпидемиологические данные, клиническая вероятность гриппозной инфекции существенно повышается в период эпидемии [47].

Клинические проявления. Для первичной гриппозной пневмонии характерны одышка, нарастание проявлений дыхательной недостаточности на фоне типичных клинических проявлений гриппа, таких как сухой, непродуктивный кашель, высокая лихорадка, озноб, боли в мышцах, проявления фарингита, головная боль, заторможенность. У части больных, к примеру, у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов старшего возраста, лихорадка может отсутствовать. При гриппозной инфекции среди лиц старшего возраста может наблюдаться в том числе нарушение сознания, у пациентов детского возраста — диарея. Могут развиваться внелегочные поражения, в частности миокардит и энцефалит [47].

КТ-картина гриппозной пневмонии может включать затемнения по типу «матового стекла», утолщение стенки бронхов, очаги консолидации, изменения могут распространяться на все отделы легких [48].

Особенности течения. Немецкие авторы наблюдали особенности гриппозной пневмонии в когорте 160 больных. По их данным, гриппозная пневмония была характерна для лиц старшего возраста, протекала преимущественно нетяжело. 30-дневная летальность (4,4%) значимо не отличалась от таковой при бактериальной пневмонии (6,2%), вирусных пневмониях другой этиологии (4%). Наличие вторичной инфекции ухудшало прогноз — летальность составила 9% против 3,2% в группе больных без вторичной бактериальной инфекции. Авторы рекомендуют назначать эмпирическую антибактериальную терапию, покрывающую наиболее часто встречающиеся бактериальные патогены, всем пациентам с гриппозной пневмонией, считая правильно подобранную антибактериальную терапию едва ли не более важной по сравнению с назначением ингибиторов нейраминидазы [49]. В то же время, согласно рекомендациям Общества инфекционных болезней США по гриппу 2018 г., данных для назначения антибиотиков для профилактики бактериальных осложнений гриппозной инфекции недостаточно [47].

По данным R. Riquelme и соавт., пневмония, связанная с пандемическим гриппом типа H1N1, может возникать у пациентов более молодого возраста, с меньшим числом сопутствующих заболеваний, в то время как для пневмонии, вызванной эпидемическим

гриппом, характерен в целом более старший возраст пациентов (средний возраст 39,7 года по сравнению с 69,6 года). Также для пневмонии, связанной с эпидемическим гриппом H1N1, были характерны более распространенные изменения рентгенологической картины, более высокая потребность в интенсивной терапии (29,3% по сравнению с 7,7%) и вентиляции легких (18,7% по сравнению с 2%). 30-дневная летальность была выше в группе H1N1-пневмонии (12% против 5,8%), однако различие не достигло уровня статистической значимости [50].

Значительная часть летальных исходов у пациентов с пневмонией, вызванной сезонным гриппом, может быть связана с сердечно-сосудистыми событиями, риск развития которых повышается на фоне гриппозной инфекции [49]. По данным ретроспективного анализа данных аутопсии 34 пациентов с подтвержденным диагнозом «свиного гриппа» А (H1N1), скончавшихся во время эпидемии в 2009 г., у 25 из 34 пациентов были выявлены гистологические признаки гриппозной пневмонии. 91% скончавшихся имели сопутствующие заболевания, в частности, сердечно-сосудистые (атеросклероз, гипертензия, кардиомиопатия), бронхолегочные (астма, ХОБЛ), сахарный диабет, иммунодепрессивные состояния. 72% погибших больных из числа взрослых и подростков страдали ожирением (ИМТ >30) [51]. Беременные находятся в группе риска по развитию осложнений гриппозной инфекции [47].

В лечении гриппозной пневмонии могут использоваться ингибиторы нейраминидазы, пероральный осельтамивир, ингаляционный занамивир, внутривенный перамивир [47].

Другие вирусные пневмонии

В группе риска по развитию пневмонии, вызываемой вирусом парагриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, метапневмовирусом, риновирусом, находятся пациенты старшего возраста и иммунокомпromетированные пациенты. Клинические проявления не имеют ярко выраженных различий [52–54].

КТ-проявления парагриппозной пневмонии и РСВ-пневмонии схожи и характеризуются преимущественным расположением изменений по ходу воздухоносных путей, затемнениями по типу «дерева в почках», утолщением стенки бронхов, наличием перибронхиальных очагов консолидации [55]. КТ-картина у пациентов с пневмонией метапневмовирусной этиологии может включать центрилобулярные узелки, затемнения по типу «матового стекла», утолщение стенки бронхов, очаги консолидации [56]. Рентгенологически при риновирусной пневмонии часто определяются двусторонние изменения, включающие очаги

консолидации, затемнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок [54].

На сегодняшний момент противовирусных средств с подтвержденной эффективностью против парагриппозной, РС, метапневмовирусной, риновирусной инфекции нет. Возможно применение рибавирина, внутривенного иммуноглобулина.

Отдельно отстоит аденовирус, вирулентные штаммы которого, к примеру HAdV-55, способны вызывать тяжелую пневмонию у иммунокомпетентных молодых взрослых.

4 пациента из 5 погибли (80% летальность) при РДС на фоне аденовирусной пневмонии, вызванной HAdV-55 с апреля по июль 2013 г. Возраст пациентов составил 28–40 лет [57]. J.Y. Park и соавт. описали течение внебольничной пневмонии среди 191 корейского военнослужащего, средний возраст пациентов составил около 20 лет. В группе аденовирусной инфекции наступил один летальный исход (летальность 0,7%). Обращало на себя внимание более частое развитие в фебрильном периоде в группе больных аденовирусной пневмонией по сравнению с группой сравнения лейкопении — 62,7% против 18,4% ($p < 0,001$), тромбоцитопении — 41,8% против 7,9% ($p < 0,001$). Уровни прокальцитонина и СРБ между группами достоверно не различались [58]. В исследовании H. Yoop и соавт. дыхательная недостаточность за время госпитализации встречалась достоверно чаще у пациентов с аденовирусной пневмонией — 27% против 7% в группе сравнения, $p = 0,005$. Медианный возраст включенных в исследование пациентов составил 21 год [59].

Рентгенологическая картина аденовирусной пневмонии может включать двусторонние затемнения по типу «матового стекла», очаги консолидации. Поражения могут локализоваться в пределах долей или сегментов легких, напоминая картину бактериальной пневмонии [7, 59]. Для лечения аденовирусной пневмонии может использоваться цидофовир [59].

Заключение

В результате проведенного анализа публикаций не было выявлено характерных клинических проявлений, неспециализированных лабораторных анализов и рентгенологических признаков, позволяющих с уверенностью различить вирусные пневмонии различной этиологии без проведения специализированных вирусологических тестов.

Среди клинических особенностей коронавирусных пневмоний обращает на себя внимание риск развития респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности. В лабораторных данных наблюдается тенденция к развитию лимфоцитопении. Рентгенологическая картина включает очаги затемне-

ния по типу «матового стекла», очаги консолидации, характерно субплевральное расположение изменений. Помимо прочего, при COVID-19 наблюдают развитие потерь калия, склонность к гиперкоагуляции и последующему тромбообразованию, что обусловли-

вает необходимость терапевтического воздействия на соответствующие звенья патогенеза. Возможности этиотропной терапии вирусных пневмоний на данный момент весьма ограничены, что требует проведения дальнейших клинических исследований.

Список литературы

- Jain S. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society 2015; 373 (5): 415–427.
- Ruuskanen O. et al. Viral pneumonia *The Lancet.* Elsevier 2011; 377 (9773): 1264–1275.
- Cleri D.J., Ricketti A.J., Vernaleo J.R. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) *Atyp. Pneumonias* 2010; 24 (1): 175–202.
- SARS/Frequently Asked Questions/CDC [Electronic resource]. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/sars/about/faq.html> (accessed: 05.07.2020).
- Peiris J.S.M. et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet Lond. Engl.* Elsevier Ltd. 2003; 361 (9371): 1767–1772.
- Franquet T. Imaging of Pulmonary Viral Pneumonia. *Radiology.* Radiological Society of North America 2011; 260 (1): 18–39.
- Koo H.J. et al. Radiographic and CT Features of Viral Pneumonia *RadioGraphics.* Radiological Society of North America 2018; 38 (3): 719–739.
- Stockman L.J., Bellamy R., Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLOS Med.* Public Library of Science 2006; 3 (9): 343.
- WHO/Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Electronic resource] WHO. World Health Organization. URL: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/> (accessed: 05.07.2020).
- CDC. MERS Clinical Features [Electronic resource] Centers for Disease Control and Prevention. 2019. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/clinical-features.html> (accessed: 05.07.2020).
- Arabi Y.M. et al. Middle East Respiratory Syndrome. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society 2017; 376 (6): 584–594.
- Ajlan A.M. et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Infection: Chest CT Findings. *Am. J. Roentgenol.* American Roentgen Ray Society 2014; 203 (4): 782–787.
- Arabi Y.M. et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21 (10): 8.
- Zhu N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society 2020; 382 (8): 727–733.
- Verdecchia P. et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection *Eur. J. Intern. Med.* 2020/04/20 ed. European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V., 2020; 76: 14–20.
- Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor *Cell* 2020; 181 (2): 271–280. e8.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics *Drug Dev. Res.* John Wiley & Sons, Inc., 2020; 10.1002/ddr.21656.
- Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* 2020/03/11 ed. Elsevier Ltd., 2020; 8 (4): e21–e21.
- Li J. et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020.
- Bean D.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust. *Eur. J. Heart Fail.* John Wiley & Sons, Ltd, 2020; 22 (6): 967–974.
- Chen N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* Elsevier 2020; 395 (10223): 507–513.
- Wang D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China *JAMA* 2020; 323 (11): 1061–1069.
- Guan W.-J. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020/02/28 ed. Massachusetts Medical Society 2020; 382 (18): 1708–1720.
- Zhang S. et al. High-resolution computed tomography features of 17 cases of coronavirus disease 2019 in Sichuan province, China. *Eur. Respir. J.* European Respiratory Society 2020; 55 (4): 2000334.
- Chua F. et al. The role of CT in case ascertainment and management of COVID-19 pneumonia in the UK: insights from high-incidence regions. *Lancet Respir. Med.* 2020/03/25 ed. Elsevier Ltd. 2020; 8 (5): 438–440.
- Inui S. et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Radiol. Cardiothorac. Imaging.* Radiological Society of North America 2020; 2 (2): e200110.
- Ruan Q. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020/03/03 ed. Springer Berlin Heidelberg 2020; 46 (5): 846–848.
- Sinha P., Matthay M.A., Calfee C.S. Is a “Cytokine Storm” Relevant to COVID-19? *JAMA Intern. Med.* 2020.
- Chen Dong et al. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *medRxiv.* 2020; 2020.02.27.20028530.
- Klok F.A. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145–147.
- Zhou F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond. Engl.* 2020/03/11 ed. Elsevier Ltd., 2020; 395 (10229): 1054–1062.
- Dong Y. et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6): e20200702.
- Cao B. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020/03/18 ed. Massachusetts Medical Society 2020; 382 (19): 1787–1799.

34. *Beigel J.H. et al.* Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society 2020; NEJMoa2007764.
35. *Geleris J. et al.* Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2020/05/07 ed. Massachusetts Medical Society 2020; 382 (25): 2411–2418.
36. *Arshad S. et al.* Treatment with Hydroxychloroquine, Azithromycin, and Combination in Patients Hospitalized with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* Elsevier.
37. *Cao W. et al.* High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients With Coronavirus Disease 2019 Open Forum Infect. Dis. 2020; 7 (ofaa102).
38. *Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K.* Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet Lond. Engl.* 2020/02/07 ed. Elsevier Ltd., 2020; 395 (10223): 473–475.
39. *Horby P. et al.* Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv. 2020; 2020.06.22.20137273.
40. *Xu X. et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. National Academy of Sciences* 2020; 117 (20): 10970–10975.
41. *Huet T. et al.* Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* Elsevier 2020; 2 (7): e393–e400.
42. *Chen L. et al.* Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020/02/27 ed. Elsevier Ltd., 2020; 20 (4): 398–400.
43. *Zhai Z. et al.* Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines Thromb. Haemost. 2020/04/21 ed. Georg Thieme Verlag KG, 2020; 120 (60): 937–948.
44. The burden of the influenza A H1N1pdm09 virus since the 2009 pandemic/Pandemic Influenza (Flu) | CDC [Electronic resource] 2019. URL: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/burden-of-h1n1.html> (accessed: 03.07.2020).
45. WHO/Cumulative number of confirmed human cases of avian influenza A (H5N1) reported to WHO [Electronic resource] WHO. World Health Organization. URL: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/H5N1_cumulative_table_archives/en/ (accessed: 03.07.2020).
46. *Luliano A.D. et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet Lond. Engl.* 2017/12/14 ed. 2018; 391 (10127): 1285–1300.
47. *Uyeki T.M. et al.* Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2019; 68 (6): e1–e47.
48. *Kim M.-C. et al.* CT findings in viral lower respiratory tract infections caused by parainfluenza virus, influenza virus and respiratory syncytial virus *Medicine* (Baltimore). Wolters Kluwer Health 2016; 95 (26): e4003–e4003.
49. *Von Baum H. et al.* How deadly is seasonal influenza-associated pneumonia? The German Competence Network for Community-Acquired Pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1151.
50. *Riquelme R. et al.* Influenza pneumonia: a comparison between seasonal influenza virus and the H1N1 pandemic. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (1): 106.
51. *Gill J.R. et al.* Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2010; 134 (2): 235–243.
52. *Branche A.R., Falsey A.R.* Parainfluenza Virus Infection *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2016/08/03 ed. Thieme Medical Publishers 2016; 37 (4): 538–554.
53. *Howard L.M. et al.* Clinical Features of Human Metapneumovirus-Associated Community-acquired Pneumonia Hospitalizations. *Clin. Infect. Dis.* 2020; ciaa088.
54. *Choi S.-H. et al.* Clinical characteristics and outcomes of severe rhinovirus-associated pneumonia identified by bronchoscopic bronchoalveolar lavage in adults: Comparison with severe influenza virus-associated pneumonia. *J. Clin. Virol.* 2015; 62: 41–47.
55. *Herbst T., Van Deerlin V.M., Miller W.T.* The CT Appearance of Lower Respiratory Infection Due to Parainfluenza Virus in Adults. *Am. J. Roentgenol. American Roentgen Ray Society* 2013; 201 (3): 550–554.
56. *Koo H.J. et al.* Clinical and Radiologic Characteristics of Human Metapneumovirus Infections in Adults, South Korea *Emerg. Infect. Dis. Centers for Disease Control and Prevention* 2019; 25 (1): 15–24.
57. *Sun B. et al.* Emergent severe acute respiratory distress syndrome caused by adenovirus type 55 in immunocompetent adults in 2013: a prospective observational study. *Crit. Care Lond. Engl. BioMed. Central* 2014; 18 (4): 456–456.
58. *Park J.Y. et al.* Clinical Features and Courses of Adenovirus Pneumonia in Healthy Young Adults during an Outbreak among Korean Military Personnel *PLOS ONE. Public Library of Science* 2017; 12 (1): e0170592.
59. *Yoon H. et al.* Clinical characteristics and factors predicting respiratory failure in adenovirus pneumonia *Respirol. Carlton Vic.* 2016/06/15 ed. John Wiley and Sons Inc. 2016; 21 (7): 1243–1250.

Поступила в редакцию 13.07.2020 г.

Сведения об авторах:

Корин Юрий Юрьевич — ординатор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: y.korin@spbu.ru; ORCID 0000-0002-9239-2747;

Куколь Лидия Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: lkukol@mail.ru; ORCID 0000-0001-9026-9254.