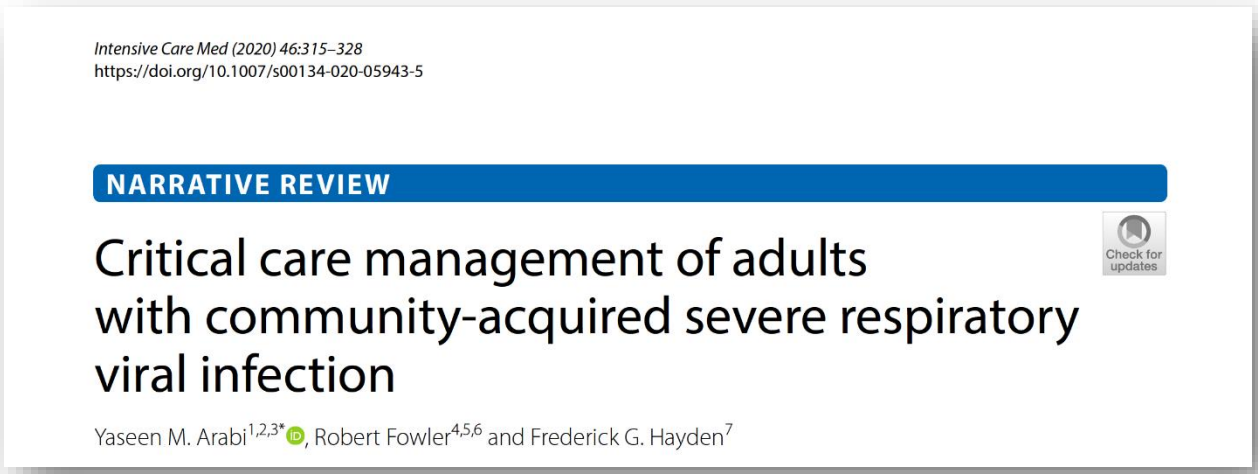

Intensive Care Med (2020) 46:315–328
https://doi.org/10.1007/s00134-020-05943-5

NARRATIVE REVIEW

Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection

Yaseen M. Arabi[1,2,3*], Robert Fowler[4,5,6] and Frederick G. Hayden[7]

Интенсивная терапия и ведение взрослых больных с тяжелой внебольничной респираторной инфекцией вирусной природы.

Перевод В.С. Гороховского, В.Д. Охотника

Интенсивная терапия и ведение взрослых больных с тяжелой внебольничной респираторной инфекцией вирусной природы.

Yaseen M. Arabi, Robert Fowler, Frederick G. Hayden

Резюме

В связи с распространением в практике молекулярных тестов, вирусная природа возбудителей болезней у взрослых пациентов в критическом состоянии, страдающих тяжелыми внебольничными респираторными заболеваниями, распознается все чаще и чаще; исследования обнаруживают респираторные вирусные инфекции (RVIs–respiratory viral infections) у 17-53% таких пациентов. К тому же, структуру новых патогенов, к которым относятся зоонозные коронавирусы, такие например как агенты, вызывающие Тяжелый Острый Респираторный Синдром (ТОРС – SARS, Severe Acute Respirator ySyndrome), Ближневосточный Респираторный синдром (БРС – MERS, MiddleE ast Respiratory Syndrome), и новый коронавирус 2019 года (2019 nCoV) – их структуру еще предстоит расшифровать. Пациенты с тяжелыми РВИ, требующие лечения в ОРИТ обычно страдают от гипоксемической дыхательной недостаточности. Осельтамивир является самым часто используемым ингибитором нейраминидазы для лечения гриппа. К настоящему моменту не существует иной противовирусной терапии с доказанной эффективностью для других тяжелых РВИ. У некоторых фармакологических препаратов дополнительно были изучены их иммуномодулирующие эффекты, в том числе у макролидов, кортикостероидов, ингибиторов циклооксигеназы 2 типа, сиролимуса, статинов, плазмы иммунизированной противогриппозными антителами, а также у витамина С, но в настоящий момент ни один из них не рекомендован при тяжелых РВИ. Фундаментом ведения больных с тяжелыми респираторными вирусными инфекциями является основанная на доказательствах поддерживающая (посиндромная) терапия. Неинвазивная вентиляция больных с тяжелой РВИ, сопровождающейся развитием острой дыхательной недостаточности и пневмонией обычно связана с высокой вероятностью перехода к инвазивной вентиляции. Ограниченный имеющийся опыт по проблеме подчеркивает необходимость получения новых знаний,

касающихся поддерживающей терапии и вспомогательной фармакологической терапии, которая являлась бы специфичной для больных с тяжелой РВИ в критическом состоянии. Существует необходимость более прагматичного и эффективного подхода к проверке различных терапевтических методик как по отдельности, так и в комбинации.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, Грипп, Ингибитор нейроаминидазы, Противовирусная терапия, Коронавирус.

Введение

В связи с распространением в практике молекулярных тестов, вирусная природа возбудителей болезней у взрослых пациентов в критическом состоянии, страдающих тяжелыми внебольничными респираторными заболеваниями распознается все чаще и чаще; исследования сообщают об интервале от 17% до 56% пациентов (Таблица 1), в зависимости от дизайна исследования, типа выборки, продолжительности заболевания и методики проведения тестов. Самые распространенные вирусы, которые способны вызвать тяжелые респираторные вирусные инфекции (РВИs) включают в себя вирусы гриппа A и B, пикорнавирусы (риновирус, энтеровирус [например, энтеровирус D68]), человеческие коронавирусы (229E, NL63, OC63, HKU1), респираторный синцитиальный вирус (RSV), человеческий метапневмовирус, вирус парагриппа и аденовирус (Таблица 1 и 2). Структуру новых патогенов, к которым относятся зоонозные коронавирусы, такие например как агенты, вызывающие Тяжелый Острый Респираторный Синдром (ТОРС – SARS, Severe Acute Respiratory Syndrome), Ближневосточный Респираторный синдром (БРС – MERS, Middle East Respiratory Syndrome), и новый коронавирус 2019 года (2019 nCoV) – их структуру еще предстоит расшифровать (Таблица 2).

Установить причинно-следственную связь между вирусами, обнаруженными в посевах из дыхательных путей и клиническим течением болезни иногда бывает трудно, так как (1) даже при определении некоторых агентов (например пикорнавирусов) в верхних дыхательных путях,

заболевание может протекать как бессимптомная инфекция или инфекция средней степени тяжести, (2) посевы из верхних дыхательных путей могут быть отрицательными несмотря на положительные посевы полученные из нижних дыхательных путей, (3) обычно часто высевается сопутствующая вторичные бактериальные и несколько реже грибковые инфекции [1]. Однако, принято считать, что большинство респираторных вирусов сами по себе способны вызывать тяжелые заболевания, особенно у пожилых, у людей с отягощенным коморбидным фоном (в частности, с иммунодефицитом) и, периодически, у ранее здоровых людей, чье состояние предрасполагает к развитию вторичных инфекций [2].

Цель этого описательного обзора: изложить текущие знания по ведению взрослых больных, требующих госпитализации в ОРИТ в связи с внебольничной, тяжелой и остро развившейся респираторной инфекцией (SARI – severe acute respiratory infection) вызванной РВИ. Этот обзор фокусируется на вирусах, передающихся воздушно-капельным путем. Инфекции дыхательных путей, вызванные другими вирусами, такими как цитомегаловирус и вирусы простого герпеса, не обсуждаются в данном обзоре.

Противовирусная терапия

В Таблице 3 суммированы обыкновенно доступные противовирусные препараты для лечения различных РВИ [3]. Очень немного рандомизированных контролируемых исследований были успешно выполнены у пациентов, госпитализированных в связи с тяжелыми РВИ; завершенные недавно исследования нитазоксанида у пациентов с SARI и презатовира – ингибитора вируса РСИ у взрослых пациентов привели к отрицательным результатам [4, 5]. Противовирусная терапия гриппа изучается наиболее интенсивно и вкратце обсуждается ниже. Некоторое количество других противовирусных средств против гриппа, РСИ и других РВИ достигли стадии клинических испытаний [6]. В настоящее время проводятся контролируемые исследования лопинавира/ритонавира в комбинации с бета-интерфероном у пациентов, госпитализированных с БРС (NCT02845843), а

также лопинавира/ритонавира вместе с альфа 2b-интерфероном у пациентов, госпитализированных с 2019-nCoV (CHiCTR2000029308).

Ингибиторы нейраминидазы

Среди ингибиторов нейраминидазы (NAIs – neuramidase inhibitors) пероральный осельтамивир является наиболее широкодоступным лекарством. В мета-анализе данных по отдельным участникам исследования среди пациентов, госпитализированных с гриппом A (H1N1)pdm09 - вирусной инфекцией (n=29 234 пациентов в 78 исследованиях), лечение NAI (почти всегда исключительно осельтамивиром) было ассоциировано со снижением смертности по сравнению с группой, не получавшей лечения, включая подгруппу пациентов ОРИТ. Раннее начало лечения (в течение 2 дней от начала симптоматики) было ассоциировано со снижением смертности по сравнению с более поздним началом лечения [7]. Данные, полученные при изучении историй болезни, также указывают на снижение смертности от гриппа A (H5N1) в тех случаях, когда лечение осельтамивиром было своевременным, то есть до возникновения дыхательной недостаточности [8]. Значимость временных рамок назначения осельтамивира была продемонстрирована в исследовании (носившем наблюдательный характер), проведенном среди 1950 пациентов, госпитализированных в ОРИТ с гриппом A (H1N1)pdm09, это исследование выявило тенденцию в сторону увеличения выживаемости тех больных, лечение кому начали раньше всего [9]. Несмотря на это, Руководства по Клинической Практике, выпущенные Обществом Инфекционных Заболеваний Америки (IDSA – Infectious Diseases Society of America) рекомендуют осельтамивира всем госпитализированным пациентам с гриппом, вне зависимости от продолжительности болезни до момента госпитализации [10].

В исследованиях, носивших наблюдательный характер и выполненных среди пациентов с гриппом, находящихся в критическом состоянии, применение более высоких доз осельтамивира по сравнению со стандартными не показали преимуществ [11-13]. Рандомизированные контролируемые исследования (RCT – randomized controlled trials), сравнивающие стандартную и двойную дозировку осельтамивира у госпитализированных

Таблица 1. Распространенность внебольничных респираторных вирусных инфекций (РВИ) у больных в критическом состоянии

Исследование	Популяция	Число больных	Проба	Страна	Исследование	Общее преобладание РВИ	Грипп	Пикорнавирусы (риновирус, энтеровирус)	Коронавирусы человека (229E, NL63, OC43, HKU1)	Вирус РСИ	Человеческий метапневмовирус	Парагрипп	Аденовирус
Daubin 2006	ИВЛ более 48 часов	187	ТА	Франция	Вирусная культура, ИФА, ТАНК	32 (17%)	Грипп А 7 (4%)	Риновирус 19 (10%) Энтеровирус 2 (1%)	1 (0.5%)	2 (1%)	0 (0%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)
Cameron 2006	Обострение ХОБЛ, требующее НИВ или ИВЛ	105	PS	Австралия	ИФА, вирусная культура, ТАНК, серология	46 (43%)	Грипп А 14 (13%) Грипп В 6 (6%)	Риновирус 7 (7%) Энтеровирус 2 (2%)	3 (3%)	7 (7%)	3 (3%)	11 (10%)	0 (0%)
Schnell 2014	Острая дыхательная недостаточность	70/47 (67%)ИВЛ	PS,БАЛ	Франция	ИФА, ТАНК	34 (49%)	Грипп А 11 (16%) Грипп В 2 (3%)	Риновирус 6 (9%)	5 (7%)	4 (6%)	4 (6%)	1 (1%)	3 (4%)
Legoff 2005	Тяжелая пневмония в ОРИТ	41	БАЛ	Франция	Вирусная культура, ИФА, ТАНК	13 (32%)	Грипп А 7 (17%) Грипп В 1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (5%)	0 (0%)	2 (5%)	2 (5%)
Wiemken 2013	Тяжелая внебольничная пневмония в ОРИТ	468/84 % взрослых	PS	США	ТАНК	106 (23%)	Грипп 38 (8%)	Риновирус 40 (9%)	0 (0%0	8 (2%)	15 (3%)	4 (1%)	1 (0.2%)
Karhu 2014	Тяжелая внебольничная пневмония	49	PS,БАЛ, ТА	Финляндия	ТАНК	24 (49%)	1 (2%)	Риновирус 15 (30%) Энтеровирус 2 (4%)	2 (4%)	1 (2%)	0 (0%)	1 (2%)	4 (8%)
Tramuto 2016	Гриппопожобная инфеккция	233	PS,БАЛ	Италия	ТАНК	102 (44%)	57 (24%)	Риновирус 7 (3%) Энтеровирус 14 (6%)	11 (5%)	8 (3%)	16 (7%)	16 (7%)	0 (0%)
Choi 2019[a]	Тяжелая внебольничная пневмония в ОРИТ	1559	PS,БАЛ	Республика Корея	ТАНК	Нет данных	109 (7.0%)	Риновирус 120 (8%)	56 (4%)	52 (3%)	50 (3%)	71 (5%)	Нет данных

Исследование	Популяция	Число больных	Проба	Страна	Исследование	Общее преобладание РВИ	Грипп	Пикорнавирусы (риновирус, энтеровирус)	Коронавирусы человека (229E, NL63, OC43, HKU1)	Вирус РСИ	Человеческий метапневмовирус	Парагрипп	Аденовирус
Legoff 2018	Гематологические пациенты в ОРИТ	747	PS	Франция	ТАНК	163 (22%)	20 (3%)	92 (12%)	22 (3%)	18 (2%)	4 (0.5%),	12 (2%)	5 (0.6%)
Shorr 2018	Тяжелая внебольничная и го пневмония в ОРИТ	364	мокрота, ТА,БАЛ	США	ТАНК	65 (18%)	Грипп А 12 (3%) Грипп В 1 (0.3%)	Риновирус/ Энтеровирус 20 (5%)	Нет данных	11 (3%)	8 (2%)	7 (2%)	6 (2%)
Voiriot 2016	Тяжелая внебольничная пневмония в ОРИТ	174	PS, ТА,	Франция	ТАНК	93 (53%)	Грипп А 32	Риновирус/	14 (8%)	9 (5%)	12 (7%)	3 (2%)	3 (2%)
Arabi 2018	Тяжелая РВИ в ОРИТ	222	PS, ТА,	Саудовская Аравия	ТАНК	43 (19%)	Грипп А 29	Риновирус 9	5 (2%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)

Таблица отражает общую распространенность гриппа, пикорнавирусов (риновирус, энтеровирус), коронавирусов человека (229E, NL63, OC43, HKU1), респираторно-синцитиального вируса, человеческого метапневмовируса, вируса парагриппа и аденовируса. Исследования варьировались в подходе к отбору проб в используемых анализах; в некоторых исследованиях сбор образцов и анализы были стандартизированы для всех пациентов, в то время как в других исследованиях отбор проб и анализы проводились выборочно. Все данные выражены в процентах; у некоторых пациентов было выделено несколько патогенов

ТА - трахеального аспират, **ИФА** - иммунофлуоресцентный анализ, **ТАНК** (тест амплификации нуклеиновых кислот), включая ПЦР и мультиплекс- ПЦР, **PS** носоглоточный образец, включая назофарингеальные или ротоглоточные аспираты или мазки, **БАЛ** - бронхоальвеолярный лаваж

Таблица 2. Распространенные и нераспространенные респираторные вирусы, которые могут вызывать тяжелую внебольничную респираторную вирусную инфекцию

Вирус	Эпидемиологические и клинические особенности	Дополнительные меры инфекционного контроля
Распространенные респираторные вирусы		
Грипп А и Грипп В	Известно, что только вирусы гриппа типа А вызвали пандемии. В настоящее время циркулируют вирусы сезонного гриппа А у людей: штаммы подтипа А (H1N1) pdm09 и А (H3N2). В настоящее время циркулируют вирусы гриппа В: штаммы A / Victoria-like, A / Yamagata-like. Может быть связан с острым инфарктом миокарда, миокардитом, рабдомиолизом, острой почечной недостаточностью, энцефалопатией / энцефалитом и другими нелегочными осложнениями.	Воздушно-капельный
Пикорнавирусы (риновирус, энтеровирус)	Часто выявляется у тяжелобольных пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией. Может вызывать тяжелые заболевания у пожилых людей, людей с сопутствующими заболеваниями, включая иммуносупрессию.	Воздушно-капельный
коронавирусы человека (229E, NL63, OC43, HKU1)		Контактный
респираторно-синцитиальный вирус		Контактный
метапневмовирус человека,		Контактный
парагрипп (1-4),		Контактный
аденовирусы		Воздушно-капельный + контактный
Нераспространенные респираторные вирусы		
Птичий грипп A / H5N1, A / H5N6, A / H7N9 и другие подтипы	Проживание или путешествие в Юго-Восточную и Восточную Азию. Контакт с птицей или посещение птичьего рынка.	Воздушно-капельный + контактный
MERS-CoV	Проживание на Аравийском полуострове или поездка туда. Контакт с верблюдами (в эндемичных районах). Риск внутрибольничной передачи другим пациентам и работникам здравоохранения.	Воздушно-капельный + контактный
SARS-CoV	С 2004 года не было зарегистрировано ни одного случая внутрибольничной передачи другим пациентам и работникам здравоохранения.	Воздушно-капельный + контактный
2019 Новый коронавирус (2019 nCoV)	По состоянию на 4 февраля 2020 года было зарегистрировано 20630 случаев из Китая и 23 других стран.	Воздушно-капельный + контактный
Корь	Неполная вакцинация. Характерна сыпь. Прогрессирующая гигантоклеточная пневмония без сыпи может возникать при ослабленном иммунитете (пневмония Хехта)	Воздушно-капельный
Хантавирусы (например, Sin Nombre, Andes)	Проживание или перемещение в пострадавшие районы Северной, Центральной или Южной Америки. Воздействие выделений грызунов, особенно при уборке зданий.	Стандартный
Вирус ветряной оспы	Неполная вакцинация, беременность. Часто с характерной сыпью.	Воздушно-капельный + контактный

MERS- CoV Middle East respiratory syndrome related coronavirus – Ближневосточный респираторный синдром

SARS- Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus -тяжелый острый респираторный синдром,

Таблица 3. Противовирусные препараты для внебольничных респираторных вирусных инфекций (РВИ) и их значение для критически больных пациентов

Препарат	**Механизм действия**	**Таргетный вирус**	**Резистентность**	**Форма выпуска**	**Применимость к критически больным.**
Amantadine	Блокаторы ионных каналов М2	Грипп А	Высокий уровень резистентности	оральная	не рекомендовано
Rimantadine	Блокаторы ионных каналов М3	Грипп А	Высокий уровень резистентности	оральная	не рекомендовано
Oseltamivir	Ингибитор нейраминидазы (НАИ)	Грипп А и В	Не распространена (1-3% циркулирующих изолятов), но выше у пациентов, находящихся на лечении в ОРИТ и с ослабленным иммунитетом	оральная	Требуется коррекция дозы у пациентов с почечной недостаточностью. Коррекция дозы не требуется у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью. Возможно введение через зонд у интубированных пациентов.
Zanamivir	Ингибитор нейраминидазы (НАИ)	Грипп А и В	Редко	Внутривенное; небулайзер (исследовательский); вдыхаемый сухой порошок (коммерческая рецептура)	Ингибирующее действие на большинство штаммов, устойчивых к осельтамивиру. Небулайзерная форма (исследуется) ограничена применением у пациентов с тяжелыми заболеваниями. Коммерческий препарат, содержащий лактозу, не следует давать через небулайзер, так как он может вызывать обструкция контура аппарата ИВЛ. Внутривенное лекарственное средство, сходно по эффективности с осельтамивиром у госпитализированных пациентов. Внутривенный занамивир одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA)
Peramivir	Ингибитор нейраминидазы (НАИ)	Грипп А и В	Не распространена (смотри осельтамивир)	Внутривенная	Внутривенная лекарственная форма (многократные дозы), сходная по эффективности с осельтамивиром у госпитализированных пациентов. Перамивир одобрен FDA и EMA для неосложненного гриппа.
Laninamivir	Ингибитор нейраминидазы (НАИ)	Грипп А и В	редко	Ингаляционная, долго действующая	Не подходит для пациентов с механической вентиляцией. Одобрен только в Японии
Favipiravir	Ингибитор полимеразы (транскриптаза РВ1), вирусный мутаген	Грипп А и В и другие вирусы РВИ	Не встречается у клинических штаммов	оральная	Изучается у госпитализированных пациентов в сочетании с НАИ. Тератогенный риск. Фармакокинетика изменена у критически больных с уменьшенным воздействием лекарств - неопределенный режим дозирования. Одобрен только для пополнения экстренных запасов в Японии.

Препарат	**Механизм действия**	**Таргетный вирус**	**Резистентность**	**Форма выпуска**	**Применимость к критически больным.**
Baloxavir	Ингибитор полимеразы (эндонуклеаза)	Грипп А и В	Резистентность во время терапии, характерное для монотерапии	оральная	Изучается (многократная доза) в комбинации с НАИ у госпитализированных пациентов. Фармакокинетика у больных в критическом состоянии не изучена у критически больных пациентов. Ингибирование штаммов, устойчивых к M2I и / или NAI. В настоящее время балоксавир одобрен в США, Японии и более восьми других странах.
Nitazoxanide	Влияние на иммунитет	Грипп и другие вирусы РВИ	Не встречается у клинических штаммов	оральная	Не эффективен у госпитализированных пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией. Не рекомендуется.
Ribavirin	Влияние на иммунитет, ингибитор транскриптазы, вирусный мутаген	РСИ, грипп, корь и другие вирусы РВИ	Не встречается у клинических штаммов	Аэрозольный, оральный, внутривенный (исследуется)	Аэрозольный состав одобрен у детей, инфицированных вирусом РСИ, но неопределенного значения. Все 3 препарата использовались при лечении пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и органов, инфицированных РВИ. Эпизодическое применение системного рибавирина при тяжелой кори и других парамиксовирусных. Не рекомендуется в сочетании с интерферонами для MERS. Тератогенный риск. Применение аэрозоля представляет риск для работников здравоохранения.
Cidofovir	Ингибитор ДНК-полимеразы	аденовирус		Внутривенная	Эпизодическое применение при тяжелых аденовирусных инфекциях и у пациентов с ослабленным иммунитетом
Acyclovir	Ингибитор ДНК-полимеразы	вирус ветрянки, вирус простого герпеса	Нечасто, кроме как с ослабленным иммунитетом	Внутривенная, оральная	Внутривенно рекомендуется при пневмонии, вызванной вирусом простого герпеса; некоторыми экспертами рекомендовано добавление системных кортикостероидов

детей и взрослых не обнаружили преимуществ последней несмотря на соблюдение вирусологических и клинических конечных точек исследования [14]. Помимо этого, исследование продемонстрировало, что осельтамивир обладает эффектом накопления у пациентов, находящихся как на экстракорпоральной мембранной оксигенации, так и на продленной вено-венозной гемодиафильтрации, что приводит к увеличению его концентрации в плазме в 4-5 раз [15]. IDSA рекомендуют воздержаться от рутинного использования более высоких доз препаратов группы NAI из числа одобренных к применению Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA - US Food and Drug Administration) для лечения сезонной вспышки гриппа [10].

Продолжительность лечения традиционно составляет 5 дней, но зачастую может быть увеличена до 10 дней для тяжелобольных пациентов с ОРДС или с пневмонией или же для страдающих иммунодефицитом [10]. Такой подход опирается на данные, доказавшие медленный клиренс вируса гриппа из нижних дыхательных путей у больных в критическом состоянии с гриппом A(H1N1)pdm09 [16]. Вызывает обеспокоенность недавнее наблюдение о зарождении резистентности к осельтамивиру у 23% из 22 таких же больных, и о ее связи с постоянным выявлением вируса от больного и о более высокой смертности в таких случаях [17].

Раствор занамивира для распыления через небулайзер назначается пациентам, находящимся на искусственной вентиляции исходя из гуманных соображений, но коммерческая форма препарата содержит лактозу и не должна быть использована для распыления небулайзером, так как такое применение может быть связано с блокировкой дыхательного контура аппарата.

Перамивир на сегодня является единственным внутривенным противовирусным противогриппозным препаратом, одобренным FDA. Внутривенная форма занамивира недавно была одобрена к применению Европейским агентством по лекарственным препаратам (EMA – European Medicines Agency) (Таблица 3). Эти препараты судя по всему обладают сопоставимой активностью по сравнению с осельтамивиром у больных,

госпитализированных с гриппом, хотя в одном RCT, сравнивающим две дозировки внутривенного занамивира и перорального осельтамивира были обнаружены тенденции в пользу более короткой продолжительности течения болезни в подгруппе пациентов ОРИТ, которым были назначены более высокие дозы занамивира внутривенно [18]. С другой стороны, другое RCT оказалось не в состоянии продемонстрировать клиническое преимущество при назначении внутривенного перамивира госпитализированным пациентам с гриппом [19]. В связи с тем, что его спектр активности включает большинство вирусов резистентных к осельтамивиру, внутривенный занамивир показан для лечения тяжелого гриппа А или В, когда вирус гриппа, выделенный у пациента обладает известной или предположительной резистентностью к иным противогриппозным противовирусным препаратам кроме занамивира и/или когда другие противовирусные препараты, включая ингаляционную форму занамивира, не применимы (Таблица 3).

Напутствия домой ☺

Фундаментом ведения больных с тяжелыми респираторными вирусными инфекциями является основанная на доказательствах поддерживающая (посиндромная) терапия.

Раннее лечение ингибиторами нейраминидазы ассоциировано со снижением уровня смертности при тяжелом гриппе.

Существует необходимость более прагматичного и эффективного подхода к проверке дизайна исследований, различных терапевтических методик как по отдельности, так и в комбинации.

Балоксавир

Два исследования, находящиеся в фазе III и проводимые в группе не госпитализированных пациентов с гриппом позволили обнаружить, что разовая доза балоксавира превосходит плацебо по облегчению симптомов гриппа, и превосходит как плацебо, так и осельтамивир по снижению активной репликации вируса [20, 21]. Балоксавир ингибирует штаммы вируса резистентные к современным препаратам. Однако, во время монотерапии с

высокой частотой возникновения регистрировались модификации вируса со сниженной чувствительностью к препарату. В настоящее время продолжается проводимое среди госпитализированных пациентов исследование, сравнивающее осельтамивир с комбинацией осельтамивира и балоксавира (NCT03684044). Таким образом являются необходимыми данные по фармакокинетике балоксавира и по его оптимальному режиму дозирования при гриппе тяжелого течения, который может привести к госпитализации в ОРИТ [20]. К настоящему моменту балоксавир одобрен к применению в США, Японии и больше чем в десяти других странах.

Дополнительные фармакологические средства

Для влияния на ответные иммунопатологические реакции организма, которые вносят свой вклад в патогенез тяжелых РВИs было предложено большое разнообразие препаратов [6]. Как кратко изложено ниже, к тем из них, что достигли клинических испытаний относятся: макролиды, кортикостероиды, ингибиторы циклооксигеназы 2 типа, ингибиторы mTOR (mammalian target of rapamycin – мишени рапамицина млекопитающих), как например сирлимус, статины и витамин С в высоких дозах. однако, до тех пор, пока не станут доступными дальнейшие доказательства, эти препараты не должны быть использованы для лечения тяжелых РВИ если только для них нет других показаний, либо же в рамках клинического исследования.

Макролиды

Макролидные антибиотики, благодаря своему вероятному противовоспалительному и возможно противовирусному эффектам изучались на пациентах с РВИ, но были получены противоречивые результаты. В открытом РКИ у госпитализированных пациентов с гриппом (n=107), ранняя комбинированная терапия кларитромицином, напроксеном и осельтамивиром была ассоциирована со снижением смертности и продолжительности пребывания в стационаре по сравнению с монотерапией осельтамивиром [22]. С другой стороны, в мультицентровом исследовании (n=733), назначение макролидов не было ассоциировано с улучшением выживаемости у больных с

гриппом A (H1N1)pdm09 в критическом состоянии [23]. У пациентов с MERS (n=349) терапия макролидами не была ассоциирована со снижением уровня 90-дневной летальности или увеличением клиренса РНК MERS-CoV [24]. Начато исследование, посвященное изучению комбинации кларитромицина и ингибитора циклооксигеназы флуфенамовой кислоты у пациентов, болеющих гриппом. Кроме этого, эффекты макролидов также изучались в одной из областей REMAP-CAP (Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia; Рандомизированного Интегрированного Многофакторного Адаптивного Исследования, посвященного Внебольничной пневмонии)(NCT02735707).

Кортикостероиды

Данные по применению кортикостероидов при тяжелых РВИ во многом носят обозревательный характер. Несколько исследований продемонстрировали взаимосвязь между применением кортикостероидов и уровнем смертности, развитием бактериальной и грибковой инфекций, а также формированием противовирусной резистентности при течении гриппозной пневмонии или ОРДС [25]. В исследовании (n=607), которое учитывало время-зависимые связующие факторы на уровне отдельных пациентов не было выявлено независимого влияния кортикостероидов на уровень смертности от гриппа [26]. IDSA не рекомендует назначать пациентам вспомогательную терапию кортикостероидами если только они не показаны клинически по другим показаниям [10]. В исследовании проведенном среди пациентов госпитализированных с вирусом РСИ (n=50), терапия кортикостероидами не была ассоциирована со значительной разницей по пиковой вирусной нагрузке, по длительности элиминации вируса РСИ, по уровню назальных цитокинов, по подгруппам лимфоцитов, хотя при ней иммунный ответ на вирус РСИ был несколько мягче [27]. В одном рандомизированной контролируемом исследовании, которое включило 16 пациентов с SARS, находящихся не в ОРИТ, «раннее» (<7 дней болезни) терапия гидрокортизоном была ассоциирована с более высокой вирусной нагрузкой в плазме крови в дальнейшем [28]. В исследовании, выполненном среди пациентов с БРС (n=309), терапия кортикостероидами не была ассоциирована со

значительными изменениями в уровне 90-дневной летальности после поправки на изменяющиеся во времени связующие факторы, но была связана с уменьшением клиренса РНК MERS-CoV [29].

Ингибиторы циклооксигеназы 2 типа

Циклооксигеназа 2 способна модулировать чрезмерный провоспалительный ответ при тяжелом гриппе [30]. В добавление к упомянутому выше исследованию напроксена-кларитромицина, добавленных к осельтамивиру [23], предварительные результаты, полученные из РКИ (n=120) показали, что комбинация целекоксиба-осельтамивира по сравнению с одним осельтамивиром снижает уровень смертности и уровень цитокинов в крови у госпитализированных пациентов больных гриппом A(H3N2), хотя и не влияет на титры вируса, при этом развития побочных эффектов чаще обычного не отмечалось [31].

Сиролимус

Ингибиторы пути mTOR, такие как сиролимус, в комбинации с осельтамивиром показали противоречивые эффекты на мышиных моделях тяжелого гриппа [32, 33]. Сиролимус также способен модулировать воспалительный ответ используя свои иммуносупрессивные свойства [34]. В маленьком RCT (n=28) лечение сиролимусом сравнивалось с отсутствием такового у пациентов с пневмонией, вызванной гриппом A (H1N1), находящихся на инвазивной искусственной вентиляции (получающих осельтамивир и кортикостероиды), такое лечение привело к уменьшению уровня гипоксии, уменьшению выраженности полиорганной недостаточности и увеличению клиренса вируса, а также к более короткой продолжительности нахождения на искусственной вентиляции [34]. Планируется дальнейшее исследование сиролимуса среди пациентов госпитализированных с гриппом без использования системных кортикостероидов (NCT03901001).

Статины

Статины были предложены в качестве дополнительной терапии при гриппе (NCT02056340) из-за предполагаемых противовоспалительных эффектов хотя

крупные клинические испытания у пациентов с ОРДС и не продемонстрировали клинического преимущества [35]. Вторичный анализ данных из РКИ с использованием латентного анализа класса показал, что пациенты с ОРДС могут быть классифицированы по гипервоспалительным и гиповоспалительным субфенотипам, а лечение симвастатином по сравнению с плацебо было связано с улучшением выживаемости при гипервоспалительных, но не при гиповоспалительных вариантах [36]. Необходимы дальнейшие исследования для изучения того, будут ли дополнительные фармакологические вмешательства полезными для целевых субфенотипов тяжелой вирусной респираторной инфекции.

Иммунотерапия

Исследования, в которых различные антитела были добавлены к лечению ингибитора нейраминидазы у госпитализированных больных гриппом, дали противоречивые результаты. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование (n = 35) продемонстрировало, что лечение тяжелой формы гриппа A (H1N1) pdm09 пациентов гипериммунным глобулином (H-IVIG), содержащих высокие титры вирус-специфических нейротрализующих антител, в течение 5 дней после появления симптомов было связано с более низкой вирусной нагрузкой и сниженной летальностью по сравнению с иммуноглобулинами содержащими низкий титр антител [37]. Также недавно завершилась III фаза исследований при сезонном гриппе. РКИ FLU-IVIG (Anti-Influenza Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin Pilot Study – Пилотное исследование по применению антигриппозного внутривенного иммуноглобулина) не обнаружили общего эффекта от гипериммунного иммуноглобулина против гриппа по сравнению с плацебо на первичный результат: оценка клинического статуса по шестибалльной шкале на 7-й день, хотя противовирусные и клинические преимущества были отмечены в подгруппе пациентов с вирусом гриппа B [38]. Второе исследование иммунной плазмы против гриппа с высоким титром и низким титром было прекращено из-за бесполезности из-за отсутствия влияния на тот же первичный результат [39]. Плацебо-контролируемое рандомизированное исследование антигемагглютининового моноклонального антитела

MHAA4549A не продемонстрировало преимущества по сравнению с одним осельтамивиром [6]. Результаты этих недавних испытаний позволяют предположить, что терапия поликлональными антителами не может значительно улучшить результаты при тяжелом сезонном гриппе А, хотя их возможное значение в лечении тяжелого респираторной вирусной инфекции, вызванной новым штаммом гриппа еще предстоит определить.

Витамин С

Недавнее исследование CITRIS-ALI (CITRIS-ALI - Vitamin C Infusion for treatment in Sepsis Indused Acute Lung Injury – Витамин С в лечении сепсисиндуцированного повреждения легких) продемонстрировало, что 96-часовая инфузия витамина С по сравнению с плацебо у относительно небольшого числа (n = 167) пациентов с сепсисом и ОРДС не улучшала первичный результат оценки дисфункции органов не влияла на маркеры воспаления и повреждение сосудов. Однако смертность, которая была одной из сорока шести предварительно определенных вторичных конечных точек, была значительно ниже при использовании витамина С [40]. Ожидаются результаты других продолжающихся более крупных исследований, и необходимы данные о тяжелой респираторной инфекции.

Антибактериальная терапия

При РВИ часто возникают коинфекции бактериальными патогенами. Особенно распространена при гриппозной пневмонии коинфекция золотистым стафилококком, и он может быть особенно вирулентным [10]. Недавние руководства по клинической практике ATS / IDSA 2019 года рекомендуют изначально назначать стандартную антибактериальную терапию взрослым с внебольничной пневмонией, у которых имеется положительный результат теста на грипп [10]. В руководствах приводятся подробные сведения о том, когда следует рассматривать эмпирическую терапию устойчивых к метициллину Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa, и приводятся рекомендации по деэскалации антибактериальной терапии у пациентов с подтвержденным гриппом [10]. Клиницисты должны быть осведомлены о

сообщениях об инвазивном аспергиллезе легких у тяжело больных пациентов с гриппом, особенно у тех, кто находится в лежачем состоянии или принимает кортикостероиды, хотя до 30% пациентов с гриппозависимым аспергиллезом ранее были здоровы [41].

Поддерживающая терапия

У пациентов с тяжелой РВИ обычно возникает пневмония, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), декомпенсированная сердечная недостаточность или обострение хронического заболевания легких; что часто приводит к острой гипоксической и реже гиперкапнической дыхательной недостаточности. За исключением нескольких исследований гриппа и новых коронавирусов, отмеченных ниже, большинство данных о стратегиях поддерживающей терапии поступают из исследований, в которых не было задокументировано конкретных возбудителей РВИ. Во многих исследованиях по ОРДС пациенты с пневмонией составляют большинство зарегистрированных пациентов; но подробное описание этиологических патогенов часто отсутствует. Учитывая высокую распространенность вирусных патогенных микроорганизмов, как указано выше, существует вероятность того, что тяжелые РВИ составляют значительную долю. Существуют общие патофизиологические и клинические сходства между ОРДС и пневмонией, вызванными тяжелыми РВИ, и другими патогенами или причинами, и, следовательно, экстраполяция результатов на тяжелые РВИ может быть оправдана при отсутствии конкретных данных. В то же время существуют важные различия, которые могут привести к разным результатам лечения.

Неинвазивная вентиляция

Данные по неинвазивной вентиляции легких (НИВ) при тяжелых РВИ ограничены. У пациентов с тяжелым РВИ, приводящим к обострениям хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или кардиогенному отеку легких, НИВ может быть эффективной в снижении потребности в эндотрахеальной интубации и уменьшении частоты вентилятор-

ассоциированных осложнений и летальности [42] Тем не менее, положительные эффекты НИВ у пациентов с тяжелым РВИ, вызывающим острую гипоксическую дыхательную недостаточность и пневмонию не доказаны. В обсервационных исследованиях сообщалось о различных результатах НИВ у пациентов с тяжелой формой гриппа A (H1N1) pdm09, при этом некоторые из них сообщали о неудаче НИВ до 85% [43]. В одном многоцентровом обсервационном исследовании включившим 1898 реанимационных больных с острой гипоксической респираторной недостаточностью из-за гриппа, 806 больным изначально проводили НИВ и 56,8% из них нуждались в переходе на инвазивную вентиляцию. Пациенты с SOFA ≥ 5 имели более высокий риск неудачи НИВ. Как и в других исследованиях, неудача НИВ была связана с повышенной смертностью в ОРИТ по сравнению с инвазивной механической вентиляцией [44].

Данные неконтролируемых исследований позволяют предположить, что НИВ могла быть эффективной и безопасной при лечении некоторых пациентов с атипичной пневмонией [45], в то время в других работах подчеркивалась озабоченность повышенным риском передачи атипичной пневмонии работникам здравоохранения [46]. В многоцентровом исследовании из 302 пациентов с Ближневосточным респираторным синдромом в критическом состоянии первоначально НИВ использовалась у 35% пациентов, но подавляющее большинство из них (92,4%) потребовали перехода на инвазивную искусственную вентиляцию легких; однако, НИВ не была атрибутивно связана с 90-дневной летальностью [47].

Недавнее одноцентровое РКИ у больных с ОРДС (n = 83; 45% пневмонии) показало, что лечение с помощью НИВ в шлеме привело к значительному снижению частоты интубации и 90-дневной летальности [48]. Необходимы дальнейшие исследования у пациентов с тяжелой РВИ, поскольку НИВ с использованием шлема может быть более эффективной, чем традиционные маски, и может быть связано с меньшим риском передачи возбудителя из-за образования аэрозоля.

Основываясь на имеющихся данных, НИВ при тяжелой РВИ может использоваться у отдельных пациентов на ранних стадиях и при легких формах острой гипоксической дыхательной недостаточности, исключая

пациентов с шоком или полиорганной недостаточностью, с учетом того, что для пациентов, у которых нет признаков раннего выздоровления, НИВ вполне может задержать, но не позволит избежать инвазивной вентиляции [42].

Высокопоточная назальная канюля.

Высокопоточная назальная канюля появилась в качестве альтернативы НИВ для предотвращения интубации у пациентов с острой гипоксической дыхательной недостаточностью. В одном исследовании (n = 310/ 72% внебольничная пневмония) лечение кислородом с высоким потоком, стандартным потоком или НИВ не приводили к значительным различиям в интубации; тем не менее, существовала значительная разница в пользу высокопоточной назальной канюли при оценке 90-дневной летальности [49]. Небольшая когорта пациентов с тяжелой РВИ с гриппом A (H1N1) pdm09 (n = 25) показала, что применение высокопоточной назальной канюли было связано с предотвращением интубации у 45% пациентов, хотя почти все больные с более высокой степенью тяжести заболевания и шоком в конце концов были интубированы [50].

Инвазивная вентиляция

Основываясь на современных данных, у пациентов с ОРДС вследствие тяжелой РВИ следует использовать легочно-протективную стратегию низкими дыхательными объемами (прогнозируемая масса тела × 6 мл / кг) и давлением плато <30-35 см H_2O. У взрослых с острым повреждением легких или ОРДС по различным причинам, метаанализ данных, включивших 2299 пациентов из трех исследований (50% с пневмонией) показал, что более высокие уровни положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) были связаны с улучшением выживаемости среди подгрупп пациентов с ОРДС (PaO2/FiO2 ≤ 200 мм рт. ст.) [51]. Недавнее РКИ, в котором участвовало более 1000 пациентов с ОРДС средней и тяжелой степени тяжести (55% с пневмонией), продемонстрировало, что пролонгированный маневр рекрутирования легких с высоким давлением был связан с увеличением 28-дневной летальности [52].

Титрование ПДКВ для достижения оптимальной оксигенации без агрессивного рекрутмент-маневра остается разумной стратегией для большинства пациентов.

Высокочастотная осцилляторная вентиляция (ВЧОВ)

ВЧОВ вентилирует легкие с дыхательными объемами ниже анатомического мертвого пространства при достижении относительно высокого среднего давления в дыхательных путях [53]. У пациентов с гриппом А (H1N1) pdm09 ВЧОВ использовалась в качестве терапии спасения у тех больных, кто не отвечал на обычную вентиляцию легких [53]. Два рандомизированных клинических исследования показали, что ВЧОВ при ОРДС средней и тяжелой степени не был связан с улучшением результатов по сравнению с обычной вентиляцией [54, 55]. Тем не менее, метаанализ 1552 пациентов (55% с пневмонией) обнаружил, что эффект лечения ВЧОВ зависел от исходной тяжести гипоксемии, и если при ОРДС легкой и средней степени тяжести имелся потенциальный вред, то возможно смертность у пациентов с очень тяжелой ОРДС снижалась[56]. Следовательно, хотя ВЧОВ и не рекомендуется для рутинного использования при ОРДС, она все равно может играть роль терапии спасения [53].

Прон-позиция.

Многоцентровое РКИ (n = 474/ 60% с пневмонией) продемонстрировало, что раннее применение прон-позиции (не менее 16 часов в течение сеанса) у пациентов с тяжелой формой ОРДС (PaO2 / FiO2 <150 мм рт.ст., с FiO2 ≥ 0,6, ПДКВ ≥ 5 см H_2O и дыхательный объем, близкий к 6 мл/кг (прогнозируемая масса тела), привели к снижению смертности [57]. Прон-позиция у пациентов с птичьим гриппом А (H7N9) при тяжелом ОРДС, связанным с гриппом, ассоциировалось с улучшением оксигенации, сохраняющимся после возвращения в положение лежа на спине, и со снижением удержания углекислого газа [58]

Мышечные релаксанты.

В одном исследовании у пациентов с тяжелой формой ОРДС (n = 339/38% случаев внебольничной пневмонии) раннее введение мышечных релаксантов улучшило 90-дневную выживаемость и увеличило время вентиляции без увеличения мышечной слабости [59]. Однако в недавнем более крупном исследовании, в которое были включены пациенты с ОРДС средней и тяжелой степени тяжести (n = 1 006, пневмония 59%), которых лечили с использованием высокого ПДКВ, не было значимого различия в 90-дневной летальности между пациентами которые получали раннюю непрерывную инфузию цисатракурия и тех, кто лечился с использованием обычного подхода в виде легкой седации[60]. Конкретные данные об использовании мышечных релаксантов при тяжелых формах РВИ отсутствуют.

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)

Последнее РКИ посвященное ЭКМО (EOLIA - Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome – Экстракорпоральная мембранная оксигенация при тяжелом ОРДС) включало 249 пациентов с тяжелой формой ОРДС, при этом 18% с вирусной этиологией, и обнаружило, что ЭКМО не снижала смертность на 60 день [61]. Тем не менее, последующий анализ показал, что интерпретация пользы в сравнении с отсутствием пользы в этом исследовании критически зависела от диапазона предыдущих предположений, отражающих различные степени скептицизма и энтузиазма предыдущих доказательств пользы ЭКМО. И энтузиазм сторонников ЭКМО может быть оправданы при рассмотрении его для определенных пациентов [62].

Действительно, в обсервационных исследованиях сообщалось о более низкой госпитальной смертности среди пациентов с ОРДС, связанными с гриппом А (H1N1) pdm09 при переводе в центр ЭКМО по сравнению с пациентами, которым ЭКМО не проводилось [63]. Исследование «случай-контроль» также показало пользу выживания для ЭКМО у пациентов с тяжелой формой Ближневосточного респираторного синдрома [64]. ЭКМО, вероятно, будет ассоциироваться с лучшими результатами при использовании среди пациентов с неразвернутой органной дисфункцией и хорошим

предморбидным функциональным статусом, и данный метод следует рассматривать для пациентов, у которых другие научно обоснованные методами оксигенации оказались неэффективны в соответствии с индивидуальными характеристиками и потенциальным соотношением риск/польза

Управление гемодинамикой

Своевременная адекватная инфузионная терапия является важным элементом ведения пациентов с тяжелой РВИ и шоком. Тем не менее, у пациентов с ОРДС (n = 1000, 47% пневмонии) консервативная стратегия инфузионной терапии улучшала функцию легких и сокращала продолжительность искусственной вентиляции легких без нарастания недостаточности других органов [65]. Кроме того, агрессивное введение жидкости может ухудшить желудочковую функцию. Это может быть особенно актуально для пациентов с тяжелым РВИ. Вовлечение миокарда не редкость при тяжелой вирусной инфекции гриппа А или В, и многочисленные исследования показали связь между гриппом и острым миокардитом [66–68]. Эхокардиографические данные часто включают дисфункцию правого и левого желудочка [66]. Таким образом, клиническая оценка реакции на введение жидкости важна наряду с количественным определением размера и функции правого и левого желудочков с использованием эхокардиографии и / или динамического минимально инвазивного сердечно-сосудистого мониторинга, если таковой имеется. Миокардит связан с большей продолжительностью введения вазоактивных агентов, увеличением летальности и может иногда требовать ЭКМО или других видов поддерживающей терапии [69, 70].

Профилактика и контроль инфекций

В таблице 2 приведены меры предосторожности при инфекционном контроле для различных РВИ, рекомендованные Центрами по контролю и профилактике. У пациентов с тяжелым РВИ рекомендуются меры предосторожности с учетом контактного и воздушно-капельного пути передачи. Меры профилактики воздушно-капельной передачи могут быть прекращены, когда аденовирус и грипп исключаются. Для пациентов с

историей недавних поездок (10–21 день) в страны с активными вспышками атипичной пневмонии, ближневосточного респираторного синдрома или птичьего гриппа рекомендуются меры предосторожности воздушно-капельного, контактного путей передачи и защита глаз.

Аэрозоль-генерирующие процедуры, такие как бронхоскопия, эндотрахеальная интубация и открытая санация дыхательных путей, трахеотомия, ручная вентиляция перед интубацией, использование небулайзеров, высокопоточной назальной канюли, неинвазивной вентиляции и компрессии грудной клетки, имеют риск передачи инфекционных агентов медицинскому персоналу. Тем не менее, эти результаты были взяты из ограниченных исследований, в основном во время вспышки атипичной пневмонии [71]. Тем не менее, во время процедур, генерирующих аэрозоль, пациентам с подозреваемыми или подтвержденными инфекциями, передаваемыми аэрозолями (например, гриппе, MERS, SARS), рекомендуется носить респираторы N95, в дополнение к перчаткам, халату и средствам для защиты глаз и лица. Использование закрытых систем для санации может уменьшить воздействие аэрозолей. Выполнение этих процедур, когда это возможно, рекомендуется проводить в изоляторах.

РКИ, сравнивающие респираторы N95 с масками медицинского персонала, работающего в амбулаторных условиях и в палатах, не показали значительных различий в защите от лабораторно подтвержденных гриппа или других РВИ [72, 73]. Актуальность этих наблюдений для отделений интенсивной терапии неясна, учитывая частое использование процедур, генерирующих аэрозоль, у пациентов в критическом состоянии.

Маски из ткани явно уступают медицинским маскам в защите медицинских работников от РВИ [74]. Другие аспекты профилактических стратегий по профилактике передачи при уходе за пациентами с тяжелыми РВИ включают ежегодную вакцинацию против гриппа у работников здравоохранения, соблюдение стандартных мер предосторожности, включая гигиену рук, во время ухода за любым пациентом и надлежащее ведение заболевших работников здравоохранения. Недавно было обнаружено, что антисептическая обработка рук с использованием дезинфицирующих средств на основе этанола является менее эффективной, чем мытье рук проточной водой при

инактивации вируса гриппа в экспериментальных условиях; [75] также безоболочечные вирусы, такие как аденовирус, плохо инактивируются этанол-содержащими антисептиками. Последствия этих наблюдений для клинической практики еще предстоит определить, но мытье рук с мылом и водой или обработка рук с использованием дезинфицирующих средств на основе этанола в течение более 30 с может быть оправдано.

Будущие направления исследований

Группа «Глобальная программа по борьбе с гриппом» опубликовала обновленную Программу исследований общественного здравоохранения ВОЗ по гриппу, в которой были определены приоритеты исследований для нескольких областей, включая ведение пациентов [76].

Имеющиеся знания подчеркивают необходимость данных, касающихся поддерживающего лечения и дополнительной фармакологической терапии, которые характерны для критически больных пациентов с тяжелым РВИ. Данные по вспомогательной терапии в условиях ограниченных ресурсов отсутствуют. Существует потребность в более прагматичных и эффективных схемах для тестирования противовирусных терапевтических средств, индивидуально или в комбинации, у пациентов с тяжелым РВИ, которые подвержены повышенному риску осложнений, вызванных как заболеванием, так и лечением. Адаптивное рандомизированное контролируемое исследование, в котором тестируются несколько видов лечения, например, исследование REMAP-CAP (A Randomised, Embedded, Multi-factorial, Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia - Рандомизированное, встроенное, многофакторное, адаптивное испытание терапии внебольничной пневмонии [NCT02735707], может представлять собой эффективный подход.

Литература

1. Karhu J, Ala-Kokko TI, Vuorinen T, Ohtonen P, Syrjala H (2014) Lower respiratory tract virus findings in mechanically ventilated patients with severe community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 59:62–70
2. Hasvold J, Sjoding M, Pohl K, Cooke C, Hyzy RC (2016) The role of human metapneumovirus in the critically ill adult patient. J Crit Care 31:233–237
3. Zumla A, Memish ZA, Maeurer M, Bates M, Mwaba P, Al-Tawfiq JA, Denning DW, Hayden FG, Hui DS (2014) Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. Lancet Infect Dis 14:1136–1149
4. Hanfelt-Goade D, Maimon N, Nimer A, et al A phase 2b, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of presatovir (GS-5806), a novel oral rsv fusion inhibitor, for the treatment of respiratory syncytial virus (RSV) in hospitalized adults American Thoracic Society 2018 international conference, San Diego, 2018: abstract A4457
5. Gamino-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramirez-Venegas A, Llamosas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, Moreno-Espinosa S, Roldan-Aragon Y, Araujo-Melendez J, Hunsberger S, Ibarra-Gonzalez V, Martinez-Lopez J, Garcia-Andrade LA, Kapushoc H, Holley HP Jr, Smolskis MC, Ruiz-Palacios GM, Beigel JH, Mexico Emerging Infectious Diseases Clinical Research N (2019) Efficacy and safety of nitazoxanide in addition to standard of care for the treatment of severe acute respiratory illness. Clin Infect Dis 69:1903–1911
6. Beigel JH, Nam HH, Adams PL, Krafft A, Ince WL, El-Kamary SS, Sims AC (2019) Advances in respiratory virus therapeutics—a meeting report from the 6th isirv Antiviral Group conference. Antiviral Res 167:45–67
7. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR, Leonardi-Bee J, Al Khuwaitir TS, Al Mamun A, Anovadiya AP, Azziz-Baumgartner E, Baez C, Bassetti M, Beovic B, Bertisch B, Bonmarin I, Booy R, Borja-Aburto VH, Burgmann H, Cao B, Carratala J, Denholm JT, Dominguez SR, Duarte PA, Dubnov-Raz G, Echavarria M, Fanella S, Gao Z, Gerardin P, Giannella M, Gubbels S, Herberg J, Iglesias AL, Hoger PH, Hu X, Islam QT, Jimenez MF, Kandeel A, Keijzers G, Khalili H, Knight M, Kudo K, Kusznierz G, Kuzman I, Kwan AM, Amine IL, Langenegger E, Lankarani KB, Leo YS, Linko R, Liu P, Madanat F, Mayo-Montero E, McGeer A, Memish Z, Metan G, Mickiene A, Mikic D, Mohn KG, Moradi A, Nymadawa P, Oliva ME, Ozkan M, Parekh D, Paul M, Polack FP, Rath BA, Rodriguez AH, Sarrouf EB, Seale AC, Sertogullarindan B, Siqueira MM, Skret-Magierlo J, Stephan F, Talarek E, Tang JW, To KK, Torres A, Torun SH, Tran D, Uyeki TM, Van Zwol A, Vaudry W, Vidmar T, Yokota RT, Zarogoulidis P, Investigators PC, Nguyen-Van-Tam JS (2014) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2:395–404
8. Adisasmito W, Chan PK, Lee N, Oner AF, Gasimov V, Aghayev F, Zaman M, Bamgboye E, Dogan N, Coker R, Starzyk K, Dreyer NA, Toovey S (2010) Effectiveness of antiviral treatment in human influenza A(H5N1) infections: analysis of a Global Patient Registry. J Infect Dis 202:1154–1160
9. Louie JK, Yang S, Acosta M, Yen C, Samuel MC, Schechter R, Guevara H, Uyeki TM (2012) Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis 55:1198–1204
10. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander

PE, Pavia AT (2019) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenzaa. Clin Infect Dis 68:895–902

11. Welch SC, Lam SW, Neuner EA, Bauer SR, Bass SN (2015) High-dose versus standard dose oseltamivir for treatment of severe influenza in adult intensive care unit patients. Intensive Care Med 41:1365–1366
12. Lee N, Hui DS, Zuo Z, Ngai KL, Lui GC, Wo SK, Tam WW, Chan MC, Wong BC, Wong RY, Choi KW, Sin WW, Lee EL, Tomlinson B, Hayden FG, Chan PK (2013) A prospective intervention study on higher-dose oseltamivir treatment in adults hospitalized with influenza a and B infections. Clin Infect Dis 57:1511–1519
13. Noel ZR, Bastin MLT, Montgomery AA, Flannery AH (2017) Comparison of high-dose versus standard dose oseltamivir in critically ill patients with influenza. J Intensive Care Med 32:574–577
14. South East Asia Infectious Disease Clinical Research N (2013) Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial. BMJ 346:f3039
15. Lemaitre F, Luyt CE, Roullet-Renoleau F, Nieszkowska A, Zahr N, Corvol E, Fernandez C, Antignac M, Farinotti R, Combes A (2012) Impact of extracorporeal membrane oxygenation and continuous venovenous hemodiafiltration on the pharmacokinetics of oseltamivir carboxylate in critically ill patients with pandemic (H1N1) influenza. Ther Drug Monit 34:171–175
16. Lee N, Chan PK, Wong CK, Wong KT, Choi KW, Joynt GM, Lam P, Chan MC, Wong BC, Lui GC, Sin WW, Wong RY, Lam WY, Yeung AC, Leung TF, So HY, Yu AW, Sung JJ, Hui DS (2011) Viral clearance and inflammatory response patterns in adults hospitalized for pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus pneumonia. Antivir Ther 16:237–247
17. Behillil S, May F, Fourati S, Luyt CE, Chicheportiche T, Sonneville R, Tandjaoui-Lambiotte Y, Roux D, Guerin L, Mayaux J, Maury E, Ferre A, Georger JF, Voiriot G, Enouf V, van der Werf S, Mekontso DA, de Prost N (2019) Oseltamivir resistance in severe influenza A(H1N1)pdm09 pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a French multicenter observational cohort study. Clin Infect Dis. https://doi.org/10.1093/cid/ciz904
18. Marty FM, Vidal-Puigserver J, Clark C, Gupta SK, Merino E, Garot D, Chapman MJ, Jacobs F, Rodriguez-Noriega E, Husa P, Shortino D, Watson HA, Yates PJ, Peppercorn AF (2017) Intravenous zanamivir or oral oseltamivir for hospitalised patients with influenza: an international, randomised, double-blind, double-dummy, phase 3 trial. Lancet Respir Med 5:135–146
19. de Jong MD, Ison MG, Monto AS, Metev H, Clark C, O'Neil B, Elder J, McCullough A, Collis P, Sheridan WP (2014) Evaluation of intravenous peramivir for treatment of influenza in hospitalized patients. Clin Infect Dis 59:e172–e185
20. Hayden FG, Shindo N (2019) Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. Curr Opin Infect Diseases 32(2):176–186
21. Ison MG, Portsmouth S, Yoshida Y, Shishido T, Hayden F, Uehara T (2018) LB16. Phase 3 trial of baloxavir marboxil in high-risk influenza patients (CAPSTONE-2 study). Open Forum Infect Dis 5:S764–S765
22. Hung IFN, To KKW, Chan JFW, Cheng VCC, Liu KSH, Tam A, Chan TC, Zhang AJ, Li P, Wong TL, Zhang R, Cheung MKS, Leung W, Lau JYN, Fok M, Chen H, Chan KH, Yuen KY (2017) Efficacy of

clarithromycin-naproxen-oseltamivir combination in the treatment of patients hospitalized for influenza A(H3N2) infection: an open-label randomized, controlled, phase IIb/III trial. Chest 151:1069–1080

23. Martin-Loeches I, Bermejo-Martin JF, Valles J, Granada R, Vidaur L, Vergara-Serrano JC, Martin M, Figueira JC, Sirvent JM, Blanquer J, Suarez D, Artigas A, Torres A, Diaz E, Rodriguez A (2013) Macrolide-based regimens in absence of bacterial co-infection in critically ill H1N1 patients with primary viral pneumonia. Intensive Care Med 39:693–702
24. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA, Al-Omari A, Shalhoub S, Mady A, Alraddadi B, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Al Harthy A, Kharaba A, Jose J, Dabbagh T, Fowler RA, Balkhy HH, Merson L, Hayden FG, Saudi Critical Care Trials g (2019) Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. Int J Infect Dis 81:184–190
25. Han K, Ma H, An X, Su Y, Chen J, Lian Z, Zhao J, Zhu BP, Fontaine RE, Feng Z, Zeng G (2011) Early use of glucocorticoids was a risk factor for critical disease and death from pH1N1 infection. Clin Infect Dis 53:326–333
26. Delaney JW, Pinto R, Long J, Lamontagne F, Adhikari NK, Kumar A, Marshall JC, Cook DJ, Jouvet P, Ferguson ND, Griesdale D, Burry LD, Burns KE, Hutchison J, Mehta S, Menon K, Fowler RA, Canadian Critical Care Trials Group HNC (2016) The influence of corticosteroid treatment on the outcome of influenza A(H1N1pdm09)-related critical illness. Crit Care 20:75
27. Lee FE, Walsh EE, Falsey AR (2011) The effect of steroid use in hospitalized adults with respiratory syncytial virus-related illness. Chest 140:1155–1161
28. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EK, Wu A, Chiu RW, Wong VW, Chan PK, Wong KT, Wong E, Cockram CS, Tam JS, Sung JJ, Lo YM (2004) Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol 31:304–309
29. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, Jose J, Pinto R, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Alraddadi B, Shalhoub S, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Deeb AM, Al Mutairi H, Al-Dawood A, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Saudi Critical Care Trial G (2018) Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med 197:757–767
30. Lee SM, Cheung CY, Nicholls JM, Hui KP, Leung CY, Uiprasertkul M, Tipoe GL, Lau YL, Poon LL, Ip NY, Guan Y, Peiris JS (2008) Hyperinduction of cyclooxygenase-2-mediated proinflammatory cascade: a mechanism for the pathogenesis of avian influenza H5N1 infection. J Infect Dis 198:525–535
31. Hung IF, Wang To KK, Chan J, Chan KH, Yuen KY. ECCMID 2019. O0815 Treatment of severe influenza A infection with celecoxib. https://www.escmid.org. Accessed 14 Sep 2019
32. Jia X, Liu B, Bao L, Lv Q, Li F, Li H, An Y, Zhang X, Cao B, Wang C (2018) Delayed oseltamivir plus sirolimus treatment attenuates H1N1 virus-induced severe lung injury correlated with repressed NLRP3 inflammasome activation and inflammatory cell infiltration. PLoS Pathog 14:e1007428
33. Huang CT, Hung CY, Chen TC, Lin CY, Lin YC, Chang CS, He YC, Huang YL, Dutta A (2017) Rapamycin adjuvant and exacerbation of severe influenza in an experimental mouse model. Sci Rep 7:4136

34. Wang CH, Chung FT, Lin SM, Huang SY, Chou CL, Lee KY, Lin TY, Kuo HP (2014) Adjuvant treatment with a mammalian target of rapamycin inhibitor, sirolimus, and steroids improves outcomes in patients with severe H1N1 pneumonia and acute respiratory failure. Crit Care Med 42:313–321

35. McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, Johnston P, Hopkins PA, Johnston AJ, McDowell C, McNally C, Investigators H-, Irish Critical Care Trials G (2014) Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 371:1695–1703

36. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, Matthay MA, Hackett J, Shankar-Hari M, McDowell C, Laffey JG, O'Kane CM, McAuley DF, Irish Critical Care Trials G (2018) Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. Lancet Respir Med 6:691–698

37. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, Chan WM, Ngai CW, Law KI, Chow FL, Liu R, Lai KY, Lau CC, Liu SH, Chan KH, Lin CK, Yuen KY (2013) Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. Chest 144:464–473

38. Davey RT, Jr., Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD, Davey RT, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD, Butts J, Denning E, DuChene A, Krum E, Harrison M, Meger S, Peterson R, Quan K, Shaughnessy M, Thompson G, Vock D, Metcalf J, Dewar R, Rehman T, Natarajan V, McConnell R, Flowers E, Smith K, Hoover M, Coyle EM, Munroe D, Aagaard B, Pearson M, Cursley A, Webb H, Hudson F, Russell C, Sy A, Purvis C, Jackson B, Collaco-Moraes Y, Carey D, Robson R, Sánchez A, Finley E, Conwell D, Losso MH, Gambardella L, Abela C, Lopez P, Alonso H, Touloumi G, Gioukari V, Anagnostou O, Avihingsanon A, Pussadee K, Ubolyam S, Omotosho B, Solórzano C, Petersen T, Vysyaraju K, Rizza SA, Whitaker JA, Nahra R, Baxter J, Coburn P, Gardner EM, Scott JA, Faber L, Pastor E, Makohon L, MacArthur RA, Hillman LM, Farrough MJ, Polenakovik HM, Clark LA, Colon RJ, Kunisaki KM, DeConcini M, Johnson SA, Wolfe CR, Mkumba L, Carbonneau JY, Morris A, Fitzpatrick ME, Kessinger CJ, Salata RA, Arters KA, Tasi CM, Panos RJ, Lach LA, Glesby MJ, Ham KA, Hughes VG, Schooley RT, Crouch D, Muttera L, Novak RM, Bleasdale SC, Zuckerman AE, Manosuthi W, Thaonyen S, Chiewcharn T, Suwanpimolkul G, Gatechumpol S, Bunpasang S, Angus BJ, Anderson M, Morgan M, Minton J, Gkamaletsou MN, Hambleton J, Price DA, Llewelyn MJ, Sweetman J, Carbone J, Arribas JR, Montejano R, Lobo Beristain JL, Martinez IZ, Barberan J, Hernandez P, Dwyer DE, Kok J, Borges A, Brandt CT, Knudsen LS, Sypsas N, Constantinou C, Markogiannakis A, Zakynthinos S, Katsaounou P, Kalomenidis I, Mykietiuk A, Alzogaray MF, Obed M, Macias LM, Ebensrtejin J, Burgoa P, Nannini E, Lahitte M, Perez-Patrigeon S, Martínez-Orozco JA, Ramírez-Hinojosa JP (2019) Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med. 7:951–963. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30253-X

39. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark CL, Metcalf JP, Ozment C, Raviprakash K, Beeler J, Holley HP, Jr., Warner S, Chorley C, Lane HC, Hughes MD, Davey RT, Jr., Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, Cho J, Tebas P, Clark CL, Metcalf JP, Ozment C, Raviprakash K, Beeler J, Holley HP, Jr., Warner S, Chorley C, Lane HC, Hughes MD, Davey RT, Barron M, Bastani A, Bauer P, Borkowsky W, Cairns C, Deville J, Elie M-C, Fichtenbaum C, Finberg R, Jain M, Kaufman D, Lin M, Lin J, Maves R, Morrow L, Nguyen M-H, Park P, Polk C, Randolph A, Rao S, Rubinson L, Schofield

C, Shoham S, Stalets E, Stapleton RD (2019) Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 7:941–950. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30199-7

40. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, Fisher B, Thacker LR 2nd, Natarajan R, Brophy DF, Sculthorpe R, Nanchal R, Syed A, Sturgill J, Martin GS, Sevransky J, Kashiouris M, Hamman S, Egan KF, Hastings A, Spencer W, Tench S, Mehkri O, Bindas J, Duggal A, Graf J, Zellner S, Yanny L, McPolin C, Hollrith T, Kramer D, Ojielo C, Damm T, Cassity E, Wieliczko A, Halquist M (2019) Effect of vitamin c infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI Randomized clinical trial. JAMA 322:1261–1270
41. Verweij PE, Bruggemann RJM, Wauters J, Rijnders BJA, Chiller T, van de Veerdonk F (2019) Influenza coinfection: be(a)ware of invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 70:349–350
42. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi PMOTSC, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof SMOTTF (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 50:1602426
43. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, Stelfox T, Bagshaw S, Choong K, Lamontagne F, Turgeon AF, Lapinsky S, Ahern SP, Smith O, Siddiqui F, Jouvet P, Khwaja K, McIntyre L, Menon K, Hutchison J, Hornstein D, Joffe A, Lauzier F, Singh J, Karachi T, Wiebe K, Olafson K, Ramsey C, Sharma S, Dodek P, Meade M, Hall R, Fowler RA, Canadian Critical Care Trials Group HNC (2009) Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. JAMA 302:1872–1879
44. Rodriguez A, Ferri C, Martin-Loeches I, Diaz E, Masclans JR, Gordo F, Sole-Violan J, Bodi M, Aviles-Jurado FX, Trefler S, Magret M, Moreno G, Reyes LF, Marin-Corral J, Yebenes JC, Esteban A, Anzueto A, Aliberti S, Restrepo MI, Grupo Espanol de Trabajo Gripe A Grave/Sociedad Espanola de Medicina Intensiva CyUCWG, investigators HNSWG (2017) Risk factors for noninvasive ventilation failure in critically ill subjects with confirmed influenza infection. Respir Care 62:1307–1315
45. Cheung TM, Yam LY, So LK, Lau AC, Poon E, Kong BM, Yung RW (2004) Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. Chest 126:845–850
46. Fowler RA, Guest CB, Lapinsky SE, Sibbald WJ, Louie M, Tang P, Simor AE, Stewart TE (2004) Transmission of severe acute respiratory syndrome during intubation and mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med 169:1198–1202
47. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Jose J, Al-Omari A, Kharaba A, Almotairi A, Al Khatib K, Shalhoub S, Abdulmomen A, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Balkhy HH, Al Harthy A, Sadat M, Tlayjeh H, Merson L, Hayden FG, Fowler RA, Arabi YM, Saudi Critical Care Trials G (2019) Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. Influenza Other Respir Viruses 13:382–390
48. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP (2016) Effect of noninvasive ventilation delivered by helmet vs face mask on the rate of endotracheal intubation in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. JAMA 315:2435–2441

49. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottereau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Beduneau G, Deletage-Metreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R, Group FS, Network R (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 372:2185–2196

50. Rello J, Perez M, Roca O, Poulakou G, Souto J, Laborda C, Balcells J, Serra J, Masclans JR, Investigators C (2012) High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. J Crit Care 27:434–439

51. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA 303:865–873

52. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial I, Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimaraes HP, Romano ER, Regenga MM, Taniguchi LNT, Teixeira C, Pinheiro de Oliveira R, Machado FR, Diaz-Quijano FA, Filho MSA, Maia IS, Caser EB, Filho WO, Borges MC, Martins PA, Matsui M, Ospina-Tascon GA, Giancursi TS, Giraldo-Ramirez ND, Vieira SRR, Assef M, Hasan MS, Szczeklik W, Rios F, Amato MBP, Berwanger O, Ribeiro de Carvalho CR, (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on Mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. JAMA 318:1335–1345

53. Boots RJ, Lipman J, Lassig-Smith M, Stephens DP, Thomas J, Shehabi Y, Bass F, Anthony A, Long D, Seppelt IM, Weisbrodt L, Erickson S, Beca J, Sherring C, McGuiness S, Parke R, Stachowski ER, Boyd R, Howet B (2011) Experience with high frequency oscillation ventilation during the 2009 H1N1 influenza pandemic in Australia and New Zealand. Anaesth Intensive Care 39:837–846

54. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO, Investigators OT, Investigators OT, Canadian Critical Care Trials G (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 368:795–805

55. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH, Group OS (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 368:806–813

56. Meade MO, Young D, Hanna S, Zhou Q, Bachman TE, Bollen C, Slutsky AS, Lamb SE, Adhikari NKJ, Mentzelopoulos SD, Cook DJ, Sud S, Brower RG, Thompson BT, Shah S, Stenzler A, Guyatt G, Ferguson ND (2017) Severity of hypoxemia and effect of high-frequency oscillatory ventilation in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 196:727–733

57. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L, Group PS (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 368:2159–2168

58. Xu Y, Deng X, Han Y, Zhou L, He W, Chen S, Nong L, Huang H, Zhang Y, Yu T, Li Y, Liu X (2015) A multicenter retrospective review of prone position ventilation (PPV) in treatment of severe human H7N9 avian flu. PLoS One 10:e0136520

59. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guerin C, Prat G, Morange S, Roch A, Investigators AS (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 363:1107–1116

60. National Heart L, Blood Institute PCTN, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, Grissom CK, Gundel S, Hayden D, Hite RD, Hou PC, Hough CL, Iwashyna TJ, Khan A, Liu KD, Talmor D, Thompson BT, Ulysse CA, Yealy DM, Angus DC (2019) Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 380:1997–2008

61. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A, Eolia Trial Group R, Ecmonet (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 378:1965–1975

62. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijeysundera DN, Fan E, Juni P, Brodie D, Slutsky AS, Combes A (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial. JAMA 320:2251–2259

63. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM (2011) Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). JAMA 306:1659–1668

64. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, Zein A, Khatani N, Al-Hameed F, Alamri S, Abdelzaher M, Alghamdi A, Alfousan F, Tash A, Tashkandi W, Alraddadi R, Lewis K, Badawee M, Arabi YM, Fan E, Alhazzani W (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. Ann Intensive Care 8:3

65. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL, (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 354:2564–2575

66. Brown SM, Pittman J, Miller Iii RR, Horton KD, Markewitz B, Hirshberg E, Jones J, Grissom CK (2011) Right and left heart failure in severe H1N1 influenza A infection. Eur Respir J 37:112–118

67. Paddock CD, Liu L, Denison AM, Bartlett JH, Holman RC, Deleon-Carnes M, Emery SL, Drew CP, Shieh WJ, Uyeki TM, Zaki SR (2012) Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. J Infect Dis 205:895–905

68. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, Katz K, Ko DT, McGeer AJ, McNally D, Richardson DC, Rosella LC, Simor A, Smieja M, Zahariadis G, Gubbay JB (2018) Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Engl J Med 378:345–353

69. Chacko B, Peter JV, Pichamuthu K, Ramakrishna K, Moorthy M, Karthik R, John G (2012) Cardiac manifestations in patients with pandemic (H1N1) 2009 virus infection needing intensive care. J Crit Care 27(106):e101–e106

70. Mohite PN, Popov AF, Bartsch A, Zych B, Dhar D, Moza A, Krueger H, Simon AR (2011) Successful treatment of novel H1N1 influenza related fulminant myocarditis with extracorporeal life support. J Cardiothorac Surg 6:164

71. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J (2012) Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. PLoS One 7:e35797

72. Radonovich LJ Jr, Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA, Los JG, Krosche AE, Gibert CL, Gorse GJ, Nyquist AC, Reich NG, Rodriguez-Barradas MC, Price CS, Perl TM, Pi Res (2019) N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. JAMA 322:824–833

73. Loeb M, Dafoe N, Mahony J, John M, Sarabia A, Glavin V, Webby R, Smieja M, Earn DJ, Chong S, Webb A, Walter SD (2009) Surgical mask vs N95 respirator for preventing influenza among health care workers: a randomized trial. JAMA 302:1865–1871

74. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Hien NT, Nga PT, Chughtai AA, Rahman B, Dwyer DE, Wang Q (2015) A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. BMJ Open 5:e006577

75. Hirose R, Nakaya T, Naito Y, Daidoji T, Bandou R, Inoue K, Dohi O, Yoshida N, Konishi H, Itoh Y (2019) Situations leading to reduced effectiveness of current hand hygiene against infectious mucus from influenza virus-infected patients. mSphere 4:e00474–e00479

76. WHO public health research agenda for influenza. https://www.who.int/influenza/resources/research/en/. Last accessed Jan 4-2020