

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по лечению больных тяжелой
формой гриппа H1N1
(опыт работы Клинической инфекционной
больницы им. С.П. Боткина)

«СОГЛАСОВАНО»

Главный инфекционист Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга


Рахманова А.Г.

“ 3 “ XII 2009 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга


Шербук Ю.А.

“ 3 “ XII 2009 г.

«СОГЛАСОВАНО»

Главный анестезиолог-реаниматолог Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга


Полушин Ю.С.

“ 3 “ XII 2009 г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по лечению больных тяжелой
формой гриппа H1N1
(опыт работы Клинической инфекционной
больницы им. С.П. Боткина)

Санкт-Петербург
2009

Авторский коллектив

Рахманова А.Г. — Главный инфекционист Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, д.м.н. профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ВИЧ-медицины Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Полушин Ю.С. — д.м.н. профессор, Главный анестезиолог-реаниматолог Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

Яковлев А.А. — д.м.н. профессор, Главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены Санкт-Петербургского Государственного Университета

Алексеев А.М. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина

Антонов М.М. — к.м.н. доцент, врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина

Вашукова С.С. — к.м.н., Главный врач Городского консультативно-диагностического центра (вирусологического)

Комарова Д.В. — зав. патолого-анатомическим отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина

Кузьмин А.В. — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ-22) Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина

Мусатов В.Б. — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина

Федуняк И.П. — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина

Храпов К.Н. — к.м.н., старший преподаватель кафедры анестезиологии и реаниматологии ВМА им. С.М. Кирова

Методические рекомендации отражают инструктивные материалы и источники ВОЗ и CDC, они основаны на личном опыте авторов по лечению преимущественно тяжелых форм гриппа H1N1 в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина.

Эпидемический сезон заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2009 г. отличается от предыдущих рядом особенностей:

- более ранним началом (сентябрь–октябрь против декабря–января в прошлом);
- сочетанием заболеваемости сезонным гриппом и пандемией гриппа, вызванного новым, реассортантным вирусом А/Н1N1 (California) 2009, содержащим гены свиного, птичьего и человеческого вирусов гриппа;
- вовлечение в эпидемический процесс лиц всех возрастных групп, но более часто детей и молодых лиц;
- более частое поражение нижних дыхательных путей с развитием прогрессирующей пневмонии у детей и лиц молодого и среднего возраста [*Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009*].

С 01 по 18 октября 2009 г. в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина ежедневно поступали 27–31 больных с диагнозами «грипп», «ОРЗ», «ОРВИ». С 19 октября 2009 г. отмечен рост числа госпитализированных больных с указанными диагнозами.

Из 1689 больных, направленных в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина с диагнозом гриппа и ОРВИ, за период с 19.10 по 01.12.2009 г. грипп А/Н1N1/2009 верифицирован в 538 случаях. (31,85%). В ноябре 2009 г., в отдельные дни, частота верификации нового гриппа достигала 50,8%–85,0% (по данным Роспотребнадзора СПб — до 91%).

Важной особенностью течения пандемического варианта гриппа является более частое и выраженное поражение нижних дыхательных путей, способность к развитию и быстрому прогрессированию острой дыхательной недостаточности вследствие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и пневмонии. Это потребовало проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 83 больных (4,9% от общего числа больных с гриппом), причем только за последнюю неделю ноября в ОРИТ было переведено 28 пациентов (8,56% от общего числа больных с гриппом), что свидетельствует о нарастании тяжести заболевания гриппом А/Н1N1/2009. За период с 19.10 по 01.12.2009 г погибли от гриппа 10 больных.

Обращает внимание увеличение числа беременных, нуждающихся в лечении в ОРИТ: 14 из 106 беременных, больных гриппом (13,2%).

Тяжёлое и осложненное течение болезни отмечается не только у беременных и лиц изменённым преморбидным статусом — пациентов старших возрастных групп, больных сахарным диабетом, ожирением II–III степени, хроническими заболеваниями лёгких, печени, почек и др., но и у пациентов, ранее считавшихся здоровыми людьми.

Клиническая картина. Инкубационный период составляет 2–7 дней.

В большинстве случаев болезнь протекает доброкачественно, напоминает сезонные гриппоподобные заболевания. Отмечаются умеренная лихорадка в течение 2–5 дней, головная боль, артралгии и миалгии, сухость, боли и першение в горле, сухой болезненный кашель.

У некоторых больных наблюдается гастроинтестинальный синдром (тошнота, рвота, диарея).

При благополучном преморбидном статусе такие пациенты подлежат **амбулаторному лечению** с применением средств патогенетической и симптоматической терапии.

В связи с устойчивостью вируса А/Н1N1/2009 к блокаторам М2-белка применение амантадина и римантадина нецелесообразно.

Амбулаторное ведение больных требует проведения регулярного контроля динамики проявлений болезни. В случае сохранения высокой лихорадки более 3 дней или её нарастания, усугубления признаков синдрома интоксикации, появление одышки в покое или при физической нагрузке, периорального цианоза, кровянистой или окрашенной кровью мокроты, болей в груди при дыхании и кашле, изменения психического статуса, артериальной гипотонии **показана неотложная госпитализация пациентов в инфекционный стационар.**

Госпитализации независимо от сроков заболевания подлежат все выявленные больные ОРВИ с факторами риска неблагоприятного развития болезни:

- Младенцы и дети младше 2 лет
- Беременные на любом сроке беременности
- Лица с хроническими заболеваниями лёгких (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.)
- Лица с хроническими заболеваниями сердца (пороки, ИБС с признаками сердечной недостаточности)
- Лица с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет, ожирение II–III степени и др.)
- Лица с хронической болезнью почек, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями

(включая нейромускульные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием, либо по причине первичных иммуносупрессивных состояний, таких как ВИЧ-инфекция, либо в связи с вторичными иммунодефицитными состояниями вследствие приёма иммуносупрессоров медикаментов или злокачественных новообразований.

- Дети, получающие аспирин для лечения хронического заболевания
- Лица в возрасте 65 лет и старше
- Социально дезадаптированные лица.

В среднем, у примерно 1/2 госпитализированных больных гриппом и ОРВИ имели место, по крайней мере, один или более указанных факторов риска. Следует отметить, что примерно 1/3 госпитализированных больных с очень тяжёлой формой гриппа А/Н1N1/2009 ранее были абсолютно здоровыми лицами.

По данным ВОЗ, от 10% до 30% госпитализированных больных гриппом в различных регионах нуждаются в проведении лечения в условиях ОРИТ [*Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009*].

Критические состояния у таких больных в первую очередь включают быстро прогрессирующее поражение нижних отделов респираторного тракта, с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) со стойкой гипоксией, возникновением вирусной пневмонии.

Другими осложнениями болезни являются вторичные инфекционные процессы (пневмония, септический шок), почечная и полиорганная недостаточность, миокардит, менингоэнцефалит, а также декомпенсация сопутствующих хронических болезней (астма, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность) [*Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009*].

Поэтому при госпитализации больного в процессе его первичного обследования в условиях **приёмного отделения стационара** необходима комплексная оценка клинических проявлений гриппа, в первую очередь характера поражения органов дыхания, степени компенсации сопутствующих болезней, основных физиологических констант: частоты дыхания и пульса, АД, насыщения крови кислородом (SpO₂ по пульсоксиметрии), диуреза. Обязательно проведение рентгенографии (или широкоформатной флюорографии) лёгких, ЭКГ. Осуществляется стандартное лабораторное обследование, взятие материала для специфической диагностики (ОТ-ПЦР, серологичес-

кие тесты). На основании анализа клинико-лабораторных данных и результатов инструментального обследования определяется степень тяжести и прогноз болезни, формируется программа лечения.

В процессе лечения необходим регулярный мониторинг основных клинико-лабораторных параметров, так как у пациентов, которые первоначально проявляют симптомы неосложнённого гриппа, заболевание может прогрессировать в более тяжёлую форму. Прогрессирование может быть быстрым (в течение 24 часов), известны случаи молниеносного развития ОРДС (в течение от 1–2 ч до нескольких часов) у пациентов с отсутствием предикторов тяжёлого течения гриппа.

Далее перечислены **некоторые признаки и симптомы прогрессирующего заболевания**, которые могут потребовать срочного пересмотра схемы ведения пациента.

Признаки и симптомы, которые могут свидетельствовать об ухудшении снабжения организма кислородом или сердечно-лёгочной недостаточности:

- одышка (при движении или в состоянии покоя), затруднённое дыхание, синюшность, кровянистая или окрашенная мокрота, боль в груди и пониженное кровяное давление;
- у детей: частое или затрудненное дыхание;
- гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра.

Признаки и симптомы, которые могут свидетельствовать об осложнениях со стороны ЦНС: измененное психическое состояние, бессознательное состояние, сонливость или трудности с пробуждением и периодические или постоянные конвульсии (судороги), спутанность сознания, сильная слабость или паралич.

Подтверждение наличия устойчивой репликации вируса или инвазивной вторичной бактериальной инфекции, основанное на результатах лабораторных исследований или клинических признаках (например, сохранение постоянной высокой температуры и других симптомов свыше 3 дней).

Тяжёлое обезвоживание, проявляющееся в пониженной активности, головокружении, пониженном диурезе и вялости.

В случаях выявления одышки, частоты дыхания ≥ 25 в 1 мин и более, тахикардии, несоответствующей лихорадке, периорального цианоза, отхождения кровянистой или окрашенной кровью мокроты, появления мелкопузырчатых хрипов при аускультации лёгких, снижения сатурации крови $SpO_2 \leq 92\%$ (у беременных $SpO_2 \leq 92-95\%$) или

рентгенологических признаков пневмонии показана ингаляция кислорода (до 10 л/мин) и перевод больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

Противовирусная терапия. Противовирусными препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы **осельтамивир** («Тамифлю») и **занамивир** («Реленца»).

Осельтамивир применяется перорально в капсулах по 75 мг или в виде суспензии, приготовливаемой из порошка 12мг/мл *ex tempore*.

Взрослым и подросткам 12–17 лет при неосложнённых формах препарат назначают по 75 мг дважды в сутки на протяжении 5 дней.

Занамивир взрослым и детям старше 5 лет используется в следующем режиме: 2 ингаляции по 5 мг два раза в день в течение 5 дней.

Занамивир может применяться в случаях резистентности вируса А/Н1N1/2009 к осельтамивиру. Согласно информации ВОЗ (2009), изучается эффективность внутривенного применения занамивира и альтернативных противовирусных препаратов (перамивир, рибавирин) в случаях резистентности вируса А/Н1N1/2009 к осельтамивиру.

Максимальный лечебный эффект от применения этих препаратов отмечен при начале лечения в первые 2 дня болезни.

Имеются сведения о том, что у больных тяжёлыми формами пандемического гриппа А/Н1N1/2009 с развитием вирусной пневмонии на фоне стандартной терапии выявляется более высокая интенсивность вирусной репликации (вирусная нагрузка) и длительное (7–10 дней) выявление вируса в бронхиальном содержимом.

Это делает обоснованным **увеличение дозы противовирусных препаратов (взрослым осельтамивир по 150 мг дважды в день) и удлинение курса лечения до 7–10 дней.** [*Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009*], а также собственные клинические наблюдения, ноябрь 2009 г.

Ведущим патологическим механизмом, определяющим риск неблагоприятного течения гриппа, является вирусопосредованный цитолиз эпителиоцитов дыхательных путей, в особенности бронхиол и альвеолоцитов. Вследствие этого возникает массивная экссудация богатой белками жидкости из микрососудов в интерстиций, затем в альвеолы и бронхиолы, нарушается продукция сурфактанта, формируются микроателектазы и внутрилёгочные шунты. Развивается ОРДС, обуславливающий прогрессирующую гипоксемию с последующим гипоксическим повреждением головного мозга и других систем жизнеобеспечения организма.

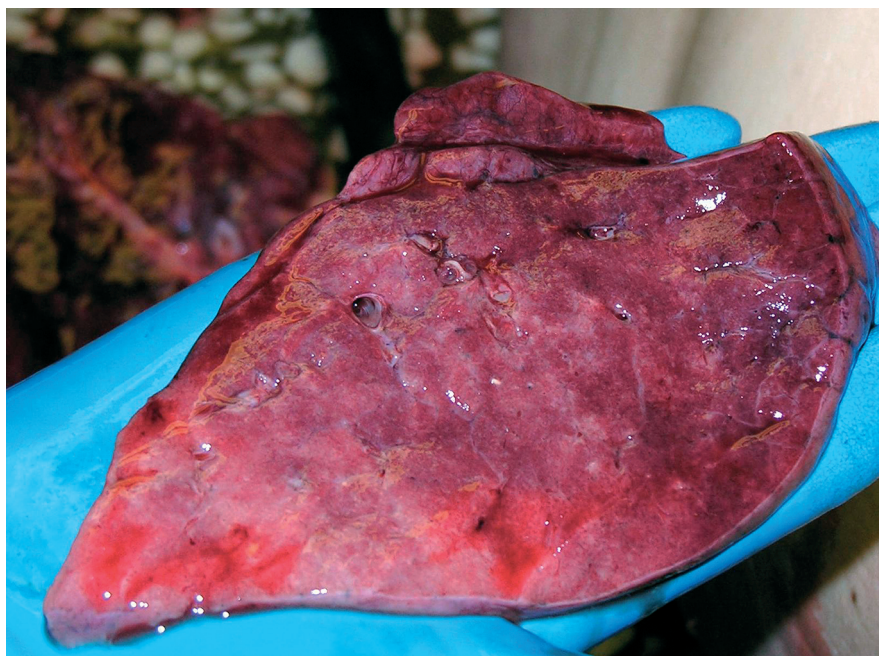
В динамике гистологической картины ОРДС выделяют 3 фазы:

- Экссудативная фаза (24–96 часов) – альвеолярный и интерстициальный отек, блокада капиллярного русла, разрушение альвеолоцитов I типа, раннее образование гиалиновых мембран.
- Ранняя пролиферативная фаза (3–10 суток) – увеличение числа кубических альвеолоцитов II типа, клеточная инфильтрация альвеолярных перегородок, выход в полость альвеол фибробластов, синтезирующих коллаген, организация гиалиновых мембран.
- Поздняя пролиферативная, или фиброзная, фаза (7–10 суток и более) – фиброз гиалиновых мембран и альвеолярной перегородки, фиброз альвеолярного протока. Мелкие воздушные кисты в паренхиме лёгких увеличиваются, формируется «сотовое» лёгкое. Макроскопически лёгкие выглядят отёчными и тяжёлыми с участками кровоизлияний, ателектазов и уплотнений.



Изображение 1.

Макроскопическая картина распространённого катарального, катарально-геморрагического ларинготрахеобронхита, в целом нетяжелого у больной пандемическим гриппом А/Н1N1/2009 (в верхнем отделе трахеи трахеотомическое отверстие). Морфологические изменения даже менее выражены, чем при сезонном гриппе.



Изображение 2.

Макроскопические изменения в легких при гриппе H1N1. В ткани легких — распространенная субтотальная пневмония с поражением всех долей легких с уплотнением, снижением воздушности легочной ткани, пестротой, неравномерно выраженным геморрагическим компонентом, без гнойного отделяемого с поверхности разрезов.

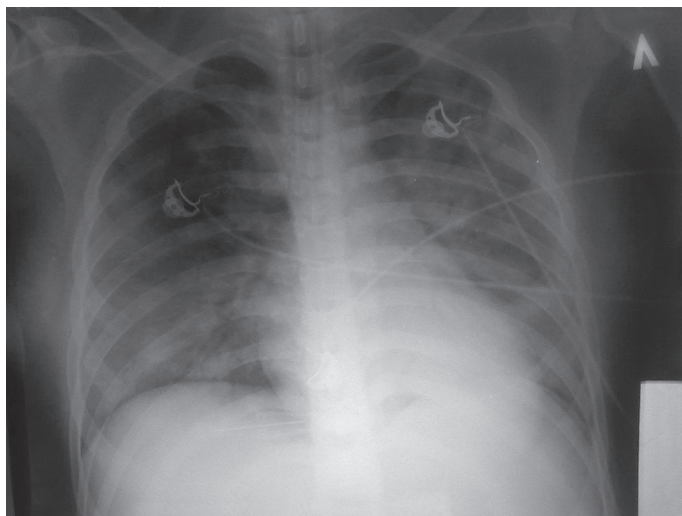
В экссудативную фазу ОРДС может развиваться вирусная пневмония, в последующие фазы развивается нозокомиальная (госпитальная) пневмония, обычно вызванная смешанной флорой (бактериально-вирусная, кандидозная ассоциация), что в значительной мере ухудшает прогноз болезни.

Морфологические изменения в лёгких находят отражение в рентгенологической картине.

На изображениях 3 и 4 представлены рентгенограммы легких пациента с двухсторонней сливной пневмонией до начала лечения с использованием сурфактанта и на вторые сутки терапии.



Изображение 3.



Изображение 4.

Динамика морфологического процесса в лёгких обуславливает приоритет интенсивной терапии, направленной на коррекцию газового состава крови, в максимально ранние сроки развития ОРДС (экссудативная фаза). **Восстановление газообмена в лёгких предполагает использование методов оптимизации лёгочной вентиляции и применение сурфактанта-БЛ.**

Варианты введения сурфактанта:

1. эндобронхиально по 6 мг/кг дважды в сутки (взрослым — по 75 мг, в крайне тяжёлых случаях — по 150 мг в каждый бронх; предварительно разведя всю дозу препарата в 10–15 мл 0,9% раствора натрия хлорида);
2. через специальный небулайзер, встроенный в магистраль вдоха дыхательного контура аппарата искусственной вентиляции лёгких (при невозможности эндобронхиального введения).

Лечение острой дыхательной недостаточности. В ОРИТ всем пациентам сразу обеспечивают ингаляцию кислорода через носовые катетеры или обычные лицевые маски. Начинают со средней скорости потока (5–7 л/мин), при необходимости увеличивая до 10 л/мин, чтобы обеспечить приемлемый уровень оксигенации крови (PaO_2 более 60 мм рт. ст., SpO_2 выше 92%). При дальнейшем увеличении потока кислорода оксигенация крови улучшается весьма незначительно, зато резко повышается риск его пневмотоксического действия.

Подключение ИВЛ должно осуществляться безотлагательно не только при наличии классических показаний (частота дыхания более 35 в мин, снижение PaO_2 менее 60 мм рт. ст. и пр.), но при необходимости и в упреждающем режиме с учетом скорости усугубления дыхательных расстройств (короткий анамнез заболевания — 3–4 суток, нарастание буквально по часам одышки либо прогрессирующее снижение SpO_2 ниже 92% несмотря на ингаляцию кислорода с потоком 10 л/мин).

Поражение легких при данном заболевании представляет собой прямой вариант острого респираторного дистресса. В связи с этим в стратегию респираторной терапии, традиционно применяемую при ОРДС различного генеза, должны быть внесены определенные коррективы.

Как правило, паренхиматозное повреждение легких при гриппе А/Н1N1/2009 сопровождается снижением растяжимости системы дыхания за счет уменьшения легочного объема, потери сурфактанта, интерстициального отека. Паренхиматозное поврежде-

ние может также затрагивать воздухопроводящие пути, особенно бронхиолы и альвеолярные ходы. Их сужение и коллабирование способствует ухудшению вентиляции поврежденных отделов легких. Основной патофизиологический механизм нарушения оксигенации при паренхиматозном повреждении связан с нарушением вентиляционно-перфузионных отношений, развитием шунта.

Гипоксемия при ОРДС может быть уменьшена путем увеличения вдыхаемой концентрации O_2 , увеличения среднего давления в альвеолах и давления в конце выдоха. Каждое из этих направлений имеет свои достоинства и недостатки. Вероятность негативных последствий увеличивается пропорционально продолжительности вентиляции.

Повреждения легких при проведении ИВЛ могут проявиться в баротравме (внеальвеолярный газ), травме объемом (диффузное поражение альвеол из-за перерастяжения), ателектазах, биотравме (вследствие высвобождения медиаторов воспаления при физическом воздействии механической вентиляции на ткань легкого).

Проявления баротравмы: интерстициальная эмфизема, напряженные кисты, газовая эмболия, изменения, напоминающие бронхо-пульмонарную дисплазию. Наиболее серьезная форма повреждения легкого — пневмоторакс. Наиболее важными клиническими факторами риска его развития являются максимальное трансальвеолярное растягивающее давление и длительность проведения респираторной поддержки. В раннем периоде острого повреждения легкие способны выдерживать достаточно высокие давления, тогда как в более поздние сроки коллагеновые структуры легочной паренхимы подвергаются неравномерному разрушению, что и приводит к нарастанию частоты осложнений.

Стратегическая цель респираторной поддержки при подобном варианте паренхиматозного повреждения легких заключается в обеспечении *адекватного газообмена и минимизации потенциального атрогенного повреждения легких.*

При выборе режима вентиляции клиническое решение принимается в основном с учетом четырех важных факторов: возможного перерастяжения легких объемом или давлением, степени артериального насыщения гемоглобина кислородом, артериального рН, фракционной концентрации кислорода (токсическое воздействие кислорода).

Регионарное перерастяжение легочной ткани может осуществляться двумя способами: 1) при повторяющемся закрытии и открытии поврежденных альвеол, спадающихся на выдохе; 2) при избыточном перерастяжении легких в конце вдоха за счет большого дыхательного объема или высокого ПДКВ.

Паттерны вентиляции, чрезмерно растягивающие альвеолы, вызывают или усугубляют тканевой отек и повреждение. В соответствии с этим требуется: а) восстановить газообмен в «рекрутируемых альвеолах» с помощью ПДКВ, чтобы не перерастягивать здоровые регионы легких; б) избежать перерастяжения здоровых альвеол во время инспираторной фазы, ориентируясь на давление плато (не больше 35 мм рт. ст.).

Важно иметь в виду, что даже при диффузных поражениях степень воспалительного процесса в разных участках легких может быть неодинаковой. При проведении ИВЛ доставляемый газ в основном поступает в регионы легких с наилучшей растяжимостью и наименьшим сопротивлением воздухопроводящих путей (т.е. в более здоровые отделы легких). «Обычный» дыхательный объем, таким образом, может распределяться в наиболее сохраненные регионы, приводя к большему региональному объему и к потенциальному повреждению легких за счет перерастяжения его отдельных участков. Эти обстоятельства являются одним из доводов *для использования при ОРДС при вирусной пневмонии вентиляции, контролируемой по давлению*, поскольку лимитируется максимальное растяжение во всех вентилируемых единицах до установленного уровня, независимо от региональных изменений в легких. Другими преимуществами вентиляции с управлением по давлению по сравнению с объемной вентиляцией являются более высокое среднее давление (за счет более высокой начальной скорости инспираторного потока и быстрого достижения заданного давления), инспираторный поток лучше соответствует инспираторному запросу пациента (если сохраняются самостоятельные попытки дыхания).

В связи с риском перерастяжения легочной ткани при тяжелом повреждении легких и необходимостью ограничения подаваемого объема (давления) можно считать допустимым снижение уровня насыщения гемоглобина кислородом (SpO_2) до 88%, *но не ниже*. Напряжение кислорода в крови должно поддерживаться *не ниже* 55–60 мм рт. ст., чтобы минимизировать эффект легочной вазоконстрикции и, как следствие, не допустить прогрессирования легочной гипертензии.

При ограничении инспираторного давления для защиты легких от чрезмерного перерастяжения (небольшой дыхательный объем), низкий уровень рН вследствие высокого парциального давления PaCO_2 часто бывает сложно корректировать. Считается, что значения рН в диапазоне 7,1–7,2 достаточно хорошо переносятся больными с острой дыхательной недостаточностью. Этот уровень рН коррелирует с увеличением PaCO_2 до 80 мм рт. ст. Тактику респираторной

поддержки, когда допускается развитие респираторного ацидоза с целью предотвращения чрезмерного перерастяжения легких, иногда принято называть допустимой гиперкапнией. Однако эта тактика должна проводиться с крайней осторожностью, особенно у больных с патологией ЦНС и нестабильной гемодинамикой (при инотропной поддержке или нарушениях ритма).

Точная концентрация O_2 , при которой он становится токсичным, неизвестна, допустимым принято считать уровень FiO_2 0,5–0,6.

При тяжелом повреждении легких в основном используется принудительная вентиляция, например режимы CMV-PC, CMV-VC, AssistCMV, IMV, SIMV. Этот подход гарантирует выполнение большей части работы дыхания вентилятором. Использование триггерной вентиляции (например, AssistCMV) и режимов ИВЛ, поддерживающих самостоятельное дыхание (SIMV+PS, ВІРАР), позволяет больному инициировать дополнительные вдохи, что может помочь в обеспечении требуемого уровня CO_2 и улучшить комфорт пациента. В тех случаях, когда имеются критические значения показателей газообмена и механики дыхания, а также наблюдается рассинхронизация работы аппарата с дыханием пациента, предпочтение в респираторной поддержке должно быть отдано *принудительной ИВЛ с седацией и релаксацией больного*. Дыхательные мышцы при этом имеют возможность восстановиться, поскольку вентилятор обеспечивает все энергетические затраты по обеспечению вентиляции. В то же время использование миорелаксантов для улучшения газообмена не всегда является оправданным. Из-за снижения тонуса диафрагмы дополнительно могут нарушаться вентиляционно-перфузионные отношения. Кроме того, применение их повышает риск тромбоэмболических и инфекционных осложнений.

Проведение седации или релаксации может также потребоваться при использовании неестественного дыхательного паттерна (длительный вдох) или при высоком пиковом давлении. Если повреждение легких не очень тяжелое или отмечается положительная динамика в состоянии больного, используется вспомогательная вентиляция легких с постепенным снижением вентиляционной поддержки, чтобы пациент брал на себя часть работы по обеспечению вентиляции. При частичной поддержке, как правило, наблюдается меньшее пиковое давление и требуется меньше седативных препаратов.

Дыхательный объем и ПДКВ должны быть подобраны таким образом, чтобы давление плато не превышало 35 см вод. ст.. Для поддержания такого давления может возникнуть необходимость снижения дыхательного объема до 5–6 мл/кг вместо традиционно используемых 8–10 мл/кг.

Подбор частоты дыхания, как правило, осуществляется по уровню PaCO_2 . Начальная частота дыхания обычно составляет 12–18 в мин. Увеличение частоты и, соответственно, минутной вентиляции, приводит к увеличению выведения CO_2 . В определенный момент, однако, происходит задержка элиминации газа («воздушная ловушка») вследствие неадекватного времени выдоха. В этой ситуации при вентиляции с контролем по давлению снижается минутная вентиляция, а при вентиляции, управляемой по объему, повышается давление в дыхательных путях.

Выбор оптимальной величины ПДКВ, исходя из возможности нежелательных эффектов этого режима, основывается на показателях газообмена (PaO_2 , PaCO_2 , SpO_2), достижении наивысшей величины статической податливости легких или уровне доставки кислорода тканям. Можно использовать так называемый «убывающий» вариант подбора ПДКВ. Предварительно необходимо выполнить маневр рекрутирования альвеол и установить инспираторное давление (давление выше ПДКВ) таким образом, чтобы дыхательный объем составлял приблизительно 6–8 мл/кг. Маневр рекрутирования альвеол проводится, устанавливая ПДКВ на уровне 20 см и инспираторное давление 20 см вод. ст. (от уровня ПДКВ) в режиме принудительной вентиляционной вентиляции с управлением по давлению на 2–3 мин (предпочтительно использовать режимы вентиляции с управлением по давлению). При отсутствии эффекта можно использовать более высокие уровни давления (до 60 см вод. ст.). Затем устанавливают определенный уровень инспираторного давления (дыхательный объем — 6–8 мл/кг) и, постепенно изменяя ПДКВ (шаг 1–2 см вод. ст.), определяют уровень ПДКВ, когда легочно-торакальный комплайнс или же показатели оксигенации будут наибольшими. Значения ПДКВ, оптимальные с позиции механики дыхания и оксигенации, могут не совпадать. При необходимости применения высокого уровня ПДКВ, чтобы избежать перерастяжения легких, необходимо поддерживать SpO_2 на уровне 88–90% (PaO_2 60–65 мм рт. ст.). Влияние ПДКВ на газообмен проявляется медленно, иногда в течение нескольких часов. В то же время, *даже кратковременное снижение давления в дыхательных путях может привести к критическому ухудшению оксигенации.* Следует избегать неоправданной разгерметизации контура и снижения давления в дыхательных путях (бронхоскопия, санация трахеобронхиального дерева).

К приемам, которые улучшают оксигенацию, можно отнести инвертирование отношения времени вдоха и выдоха. Удлиненное инспираторное время (без развития ауто-ПДКВ) может увеличивать среднее альвеолярное давление без изменения максимального альве-

олярного давления. Считается, что удлинение инспираторного времени приводит к удлинению времени смешивания газа в альвеолах, улучшению вентиляции плохо наполняемых альвеолярных единиц, рекрутированию части альвеол. Действие этого приема и его влияние на исход острого повреждения легких до конца не изучены.

Известно, что если экспираторное время становится неадекватным (коротким), развивается ауто-ПДКВ, резко снижается венозный возврат. Внутреннее (ауто-) ПДКВ, однако, оценить сложно. При неадекватной установке длительности вдоха оно может влиять на параметры вентиляции. При объемной вентиляции ауто-ПДКВ увеличивает пиковое давление, а при вентиляции с контролем по давлению — уменьшает дыхательный объем. Кроме того, увеличение отношения вдоха к выдоху более чем 1:1 (или время вдоха более 1,5 с) крайне некомфортно для больного. Обычно в этих случаях требуется дополнительная седация и релаксация, если к ним не прибегали ранее. В связи с этим увеличение отношения вдоха к выдоху более чем 1:1 применять нецелесообразно.

Определенное улучшение газообмена может быть достигнуто за счет периодической смены положения тела вентилируемого (прон-позиция) путем переворачивания его на живот (на 4–12 ч) и обратно на спину. Однако данный прием следует рассматривать только в качестве дополнения к другим классическим принципам респираторной терапии.

PvO_2 традиционно считается показателем соответствия между доставкой кислорода к тканям и потребностью в нём. Низкое PvO_2 (менее 30 мм рт. ст.) однозначно указывает на тканевую гипоксию, в том числе легких. Для полноценности оценки газообмена контроль PO_2 должен осуществляться как в артериальной, так и в венозной крови.

Таким образом, у пациентов с ОРДС на фоне вирусной пневмонии при гриппе А/Н1N1/2009 ИВЛ первоначально наиболее целесообразно проводить в режиме принудительной вентиляции легких с управлением по давлению (PCV, SIMV (PC), VIPAP) с выставлением адекватного уровня ПДКВ (при необходимости до 15–20 см вод. ст. и выше) под контролем показателей газообмена и механики дыхания. Следует настраиваться на длительную вентиляцию легких (2–4 недели); упрощение режима ИВЛ осуществлять постепенно сначала за счет снижения FiO_2 , затем проградидентного уменьшения ПДКВ.

С учетом длительности вентиляции пациентам может быть выполнена трахеостомия. Решение об операции лучше принимать на 5–7 сутки, когда с одной стороны становится понятным дальнейшее течение процесса, а с другой, — происходит некоторая стабилизация газообмена.

Перевод на самостоятельное дыхание. Под переводом на самостоятельное дыхание понимается процесс *постепенного уменьшения уровня респираторной поддержки* с помощью режимов вспомогательной вентиляции. Перевод на самостоятельное дыхание может занимать более 40% общего времени нахождения больных на ИВЛ, поэтому роль правильной тактики проведения этого этапа чрезвычайно велика.

Понятно, что в интересах пациента длительность респираторной поддержки должна быть максимально минимизирована, так как замедленный перевод на самостоятельное дыхание подвергает больного неоправданному риску развития нозокомиальной инфекции и баротравмы, травмы дыхательных путей, требует использования седативных препаратов, увеличивает стоимость лечения. В то же время преждевременное прекращение ИВЛ имеет еще более серьезные последствия, поскольку сопровождается гипоксемией, функционированием системы кровообращения в более напряженном режиме, перегрузкой и утомлением дыхательной мускулатуры, устранением защиты дыхательных путей от скрытой аспирации, прогрессирующим дыхательной недостаточности.

Процесс отлучения является психологическим стрессом для больных. Многие из тех, кто подвергается этому испытанию, имеют ограниченный респираторный резерв. Поэтому один из важных принципов при любой стратегии отлучения — никогда не доводить больного до переутомления.

Перед инициацией перевода больного на спонтанное дыхание прежде всего следует уменьшить агрессивность применяемой ИВЛ. Это должно осуществляться под контролем газообмена в следующем порядке: а) проградцентное снижение FiO_2 до 0,5–0,6; б) проградцентное (с шагом в 2 см) снижение уровня ПДКВ до 10–12 см вод. ст.; в) снижение FiO_2 до 0,4–0,5, а ПДКВ — до 5–8 см вод. ст.; г) подключение режимов вспомогательной вентиляции.

Инициация перевода на спонтанное дыхание может быть начата только при PaO_2 более 60 мм рт. ст., а SpO_2 выше 95% на фоне вентиляции воздушно-кислородной смесью с FiO_2 0,4–0,5 и снижении ПДКВ до 5–8 см вод. ст..

Предпосылки для подключения режимов вспомогательной вентиляции. Перед началом процесса отлучения от аппарата ИВЛ

должно быть оценено общее состояние больного. Любые выявленные отклонения гомеостатических показателей по возможности должны быть сведены до приемлемых значений. Должен иметь четкий регресс пневмонических изменений в легких, индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) должен быть не менее 200, а ПДКВ <10 см вод. ст., показатели гемодинамики в пределах нормальных значений при минимальных дозах инотропов и вазопрессоров.

Рекомендуемые режимы вспомогательной вентиляции. Для отлучения от аппарата может быть использованы режимы SIMV и PSV как по отдельности, так и в сочетании друг с другом. Во многом выбор метода прекращения респираторной поддержки зависит от персональных пристрастий и традиций медицинского коллектива.

Использование синхронизированной перемежающейся вентиляции (SIMV) предусматривает уменьшение количества аппаратных вдохов (постепенно на 2–3 значения), в то же время позволяя больному наращивать активность самостоятельного дыхания. При этом общая частота вдохов (больного и аппаратных) не должна превышать 20–25.

Если пациент показывает признаки усталости, необходимо увеличить количество принудительных вдохов. В начальном периоде вообще возможен возврат к полной аппаратной поддержке для обеспечения полноценного отдыха.

Применение вентиляции с поддержкой давлением (PSV) возможно в двух вариантах. Один из них предусматривает выбор такого уровня давления поддержки, который обеспечивает целевой дыхательный объем и частоту дыхания (обычно 12–16 см вод. ст.). Затем осуществляется его пошаговое уменьшение. Второй подход состоит из использования комбинации SIMV и PSV. При этом больной тренирует самостоятельное дыхание путем уменьшения аппаратных вдохов, а низкий уровень давления PSV облегчает работу дыхания, связанную с преодолением сопротивления эндотрахеальной трубки и дыхательного контура. Комбинация SIMV и PSV лучше обеспечивает тренировку выносливости, чем каждый из этих режимов по отдельности. Кроме того, она позволяет более разнообразно подходить к разработке программы перевода на самостоятельное дыхание, начиная либо с уменьшения количества принудительных вдохов, либо, наоборот, со снижения давления поддержки.

Подбор требуемого уровня PSV осуществляется индивидуально. Слишком высокое давление приводит к чересчур маленькой работе больного. С другой стороны, слишком низкий уровень поддержки может привести к быстрой усталости дыхательных мышц.

При принятии решения о полном переводе пациента на спонтанное дыхание (прекращении ИВЛ) обращают внимание на механические и нейромышечные возможности дыхательной системы, а также способность легких к адекватной оксигенации артериальной крови без поддержки аппаратом (PaO_2 более 60 мм рт. ст. при $\text{FiO}_2 < 0,3$, SpO_2 не ниже 95%, частота дыхания менее 25 в мин при величине поддержки давлением не более 8–10 см вод. ст.).

Другим критерием успеха перевода на самостоятельное дыхание является значение инспираторного индекса. Этот индекс высчитывается путем деления частоты дыхания на дыхательный объем в литрах. Быстрое повышение значения индекса > 100 после перевода на самостоятельное дыхание свидетельствует о сомнительном успехе. При значении индекса менее 100 вероятность удачного перевода на спонтанное дыхание высока.

Перед экстубацией полезно еще раз провести санацию трахеобронхиального дерева. После отключения от респиратора обязательно следует продолжить подачу увлажненного кислорода через лицевую маску со скоростью потока 4–6 л/мин. После перевода пациента на полностью самостоятельное дыхание он нуждается в тщательном наблюдении и мониторинге, по крайней мере, в течение ближайших 24 ч. При этом спонтанный дыхательный объем должен быть не менее 5 мл/кг с частотой дыхания менее 25 раз в минуту. Больные, которым требуется вентиляция более чем 10 л/мин, обеспечить такую вентиляцию без утомления дыхательных мышц, как правило, не могут.

Окончательное извлечение трахеотомической канюли следует осуществлять по истечении не менее суток после прекращения ИВЛ.

С учетом характера патологического процесса в лёгких пациентам с благополучным преморбидным статусом **в первые дни болезни антибактериальные препараты не показаны.**

При выявлении клинических и рентгенологических признаков пневмонии, сохранении или повышении температурной реакции, обнаружении нейтрофильного сдвига в формуле крови, особенно у пациентов из группы риска, показано **проведение курса антибактериальной терапии по программе лечения внебольничной пневмонии.** Рекомендуются препараты из группы защищённых аминопенициллинов (амоксиклав внутривенно по 1,2–1,8 г каждые 8 ч) или защищённые цефалоспорины (цефеперазон/сульбактам по 1–2 г каждые 8–12 ч) в сочетании с макролидами (азитромицин 0,5 г или кларитромицин по 0,5 г перорально) или фторхинолонами (0,5 г дважды в день).

При тяжёлой форме пневмонии, развивающейся на фоне ОРДС, нередко ассоциированной с *Staphylococcus aureus*, показаны

цефалоспорины IV поколения (цефтриаксон по 4 г/сут или цефепим по 4 г/сут внутривенно) в сочетании с макролидами (сумамед 0,5 г внутривенно). При недостаточном эффекте показаны карбапенемы (меронем по 1,0 г в сутки каждые 8 ч или имепенем по 1,0 г каждые 6–8 ч внутривенно).

В случаях развития госпитальной (нозокомиальной), в том числе вентилятор-ассоциированной пневмонии, выбор antimicrobных препаратов проводят в соответствии с микробным пейзажем конкретного стационара (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Enterobacteriaceae spp.* и др.).

В связи с риском возникновения микотической (кандидозной) ассоциации спустя 4–5 дней от начала массивной антибактериальной терапии целесообразно использовать противогрибковые препараты (флюконазол 150 мг/сут, дифлюкан 200–400 мг/сут).

Осложнённые формы болезни, как правило, развиваются на фоне иммунной недостаточности, в том числе нарушенного антителообразования к вирусным и бактериальным агентам. Поэтому представляется **патогенетически обоснованным включение в комплекс лекарственных средств интраглобина (0,1–0,4 г/кг внутривенно однократно) или пентаглобина (по 5 мл/кг в течение 3 дней) для больных тяжёлыми формами гриппа, осложнёнными пневмонией.**

Приложения

Краткое описание клинического ведения пациентов с инфекцией, вызываемой вирусом пандемического гриппа (H1N1) 2009 http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management/en/index.html [Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. November 2009].

| Методы | Стратегии |
|-------------------------|--|
| Диагностика | ОТ-ПЦР предоставляет самый своевременный и чувствительный способ выявления инфекции. Результаты применения экспресс-тестов по диагностике гриппа (RIDT) являются непостоянными; отрицательный результат не исключает наличие инфекции гриппа. Следовательно, клинический диагноз в контексте местной активности гриппа должен приниматься во внимание для инициации лечения. |
| Антибиотики | В случае пневмонии – практическое лечение внебольничной пневмонии (ВБП) с соблюдением опубликованных руководящих принципов до получения результатов микробиологического анализа (например, 2–3 дня); впоследствии, в случае выявления патогена(ов), проводится терапевтическое лечение. |
| Противовирусная терапия | Если показано лечение, рекомендуется ранее его начало с применением осельтамивира и занамивира. Продленное лечение осельтамивиром (по меньшей мере, в течение 10 дней) и увеличенные дозы (до 150 мг для взрослых два раза в день) следует предусматривать при лечении случаев тяжелого заболевания. Известны спорадические случаи возникновения устойчивости к осельтамивиру; с остороженностью относитесь к случаям, не отвечающим на лечение. |

| Методы | Стратегии |
|--|--|
| Кортикостероиды | Назначать дозу системных кортикостероидов от умеренной до высокой НЕ рекомендуется в качестве дополнительного средства лечения при гриппе H1N1. Их польза не доказана, и их воздействие может быть потенциально вредным. |
| Борьба с инфекцией | Стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем. В случае выполнения процедур, связанных с образованием аэрозолей, необходимо использовать соответствующий защитный респиратор (N95, FFP2 или аналогичный), защиту для глаз, халаты и перчатки и проводить данную процедуру в помещении, вентилируемым надлежащим образом, которое может быть оборудовано средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ ¹ . |
| Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), Жаропонижающие средства | Парацетамол или ацетаминофен, назначаемые перорально или в виде свечей. Избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) детям и молодежи (моложе 18 лет) вследствие риска развития синдрома Рейе. |
| Кислородная терапия | Контролировать насыщение кислородом и поддерживать SaO ₂ на уровне выше 90% (в случае беременных женщин – 95%) с помощью носовых трубок или маски. Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания. |

| Методы | Стратегии |
|--------------|---|
| Беременность | Начинать лечение осельтамивиром на раннем этапе. НЕ лечить с помощью рибавирина. Данные о безопасности использования увеличенных доз противовирусных препаратов отсутствуют. Удостоверьтесь в том, что противомикробное лечение при вторичной инфекции является безопасным для этой группы пациентов. Избегать применения НПВС. Поддерживать SaO ₂ на уровне свыше 92–95%. Матери могут продолжать кормить грудью во время болезни, а также при приеме противовирусных препаратов. |
| Дети | Возможны неспецифические симптомы, поэтому клиницистам необходимо действовать с высокой долей настороженности. Детям нельзя давать аспирин. Необходимо начинать противовирусное лечение на раннем этапе. |

1. http://www.who.int/csr/resources/publications/infection_control/en/index.html

Рекомендуемые дозы осельтамивира суспензии для лечения детей старше 1 года и от 2 до 12 лет

| Масса тела, кг | Рекомендуемая доза | Продолжительность курса лечения |
|-----------------------|---------------------------|--|
| <15 | 30 мг 2 раза в день | 5 дней |
| 15–23 | 45 мг 2 раза в день | |
| 23–40 | 60 мг 2 раза в день | |
| >40 | 75 мг 2 раза в день | |

Рекомендуемые дозы осельтамивира суспензии для лечения детей в возрасте до 1 года

| Масса тела, кг | Рекомендуемая доза | Продолжительность курса лечения |
|-----------------------|---------------------------|--|
| >3 до 12 мес | 3 мг/кг 2 раза в день | 5 дней |
| 1–3 мес | 2,5 мг/кг 2 раза в день | |
| 0–1 мес | 2 мг/кг 2 раза в день | |

Данные относительно применения осельтамивира для детей в возрасте до 1 месяца отсутствуют

Для заметок

Для заметок

