

# ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГРИППА А (H1N1), ОСЛОЖНЁННОГО ПНЕВМОНИЕЙ

А. М. Алексеев<sup>1</sup>, О. В. Шупинский<sup>1</sup>, К. Н. Храпов<sup>2</sup>

Городская инфекционная больница № 30 им. С. П. Боткина<sup>1</sup>,  
Военно-медицинская академия<sup>2</sup>, Санкт-Петербург

На примере восьми случаев интенсивной терапии больных с тяжёлым течением гриппа А (H1N1), осложнённого пневмонией, продемонстрированы характерная для них картина развития дыхательной недостаточности и особенности респираторной терапии. Отмечено, что вирус гриппа А (H1N1) может привести к развитию тяжёлой дыхательной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома у лиц любого возраста. Из пяти женщин три оказались беременными, что подтверждает целесообразность отнесения их к группе повышенного риска тяжёлого течения гриппа. Прогрессирование дыхательной недостаточности при данном заболевании происходило очень быстро, в том числе и на фоне специфического противовирусного лечения. Полученный опыт показал, что следует чётко придерживаться традиционных показаний к ИВЛ и быть готовым к использованию довольно агрессивных режимов вентиляции с высоким уровнем среднего давления в дыхательных путях и ПДКВ. Большинство больных, по крайней мере первые 2-4 суток, требовали применения глубокой седации и релаксации. Нарушения газообмена сохранялись длительное время, средний срок ИВЛ превышал 14 суток. Применение сурфактанта приводило к улучшению показателей газообмена и механики дыхания.

**Ключевые слова:** грипп H1N1, вирусная пневмония, тяжёлая дыхательная недостаточность, интенсивная терапия гриппа.

В настоящее время нет оснований утверждать, что общая летальность при гриппе А (H1N1) без учёта возрастных категорий превышает показатели смертности от традиционных форм гриппозной инфекции. Тем не менее известно, что при тяжёлых вариантах течения «калифорнийский» грипп, называемый ещё в обиходе «свиным гриппом», нередко осложняется быстро прогрессирующей первичной вирусной пневмонией с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и тяжелейшей дыхательной недостаточности. Подобное течение заболевания за несколько дней может привести к смерти пациента, что вызывает естественное беспокойство медицинских работников и общества, диктует необходимость скорейшего обобщения накопленного опыта с целью разработки действенных рекомендаций по повышению эффективности лечения.

С 20 октября по 20 ноября с. г. под нашим наблюдением находились восемь больных с пневмониями, вызванными вирусом гриппа А (H1N1). Все они проходили лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии городской инфекционной больницы № 30 им. С. П. Боткина. Диагноз был верифицирован с помощью различных методов вирусологической диагностики: ПЦР (прямая полимеразная цепная реакция), РТГА, ИФА. Возраст больных колебался от 22 до 55 лет (в среднем около 35 лет). Три пациентки

(с разными сроками беременности, но не менее 25 недель) поступили переводом из других стационаров города. Всего было пять женщин и трое мужчин без какой-либо выраженной сопутствующей патологии. Как правило, пациенты отмечали первые симптомы заболевания за 4-6 суток до поступления в стационар. Наиболее характерными жалобами были общая слабость, выраженная лихорадка с повышением температуры до 38-40°C, сухой непродуктивный кашель, чувство нехватки воздуха. Другие частые жалобы – головная боль, миалгия. Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей зафиксированы всего у трёх пациентов из описываемой группы. При рентгенографии лёгких у большинства больных наблюдали пятнистые и диффузные изменения лёгочной ткани. Инфильтрация в конечном итоге приобретала сливной характер с вовлечением всех квадратов лёгких.

У всех пациентов отмечали тахипноэ (свыше 30 дыханий в мин), цианотичность губ и ногтевых фаланг, имела место выраженная гипоксемия ( $PaO_2 \leq 60$  мм рт. ст.). Индекс оксигенации был менее 150, что в совокупности с клиническими и рентгенологическими данными позволяло констатировать развитие ОРДС.

В связи с тяжестью дыхательной недостаточности всем больным после поступления в отделение проводили интубацию трахеи с инициацией

искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). При этом подключение ИВЛ даже с использованием высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси к кардинальному улучшению газообмена обычно не приводило. У большинства больных к тому же наблюдали клинические проявления некардиогенного отёка лёгких: влажные хрипы, выделение пенистого секрета из интубационной трубки при санации дыхательных путей.

Интубацию трахеи выполняли оротрахеальным методом, впоследствии (на 5-7-е сутки) во всех восьми случаях выполнили трахеостомию. Средняя продолжительность ИВЛ составила более 14 суток (на момент написания статьи не все случаи лечения закончены).

ИВЛ проводили в режимах ВІРАР, SIMV (РС). Поскольку использовали высокий уровень ПДКВ и принудительную вентиляцию, в первые 2-4 суток проводили седацию пациентов и релаксацию (оксибутират натрия, бензодиазепины, ардуан). Уровень ПДКВ устанавливали на основе оценки показателей оксигенации и механики дыхания. В среднем он составлял 16-18 см вод. ст., при том что уровень фракции кислорода в дыхательной смеси достигал 70-100%. Важно, что в случае подбора параметров вентиляции на основе оценки показателей механики дыхания уровень ПДКВ оказывался ниже требуемого для обеспечения приемлемой оксигенации. В связи с этим подбор ПДКВ в конечном итоге стали осуществлять в основном по показателям оксигенации. Показатель статической растяжимости системы дыхания в среднем составил около 45-60 мл/см вод. ст. Только у одной больной растяжимость лёгких снижалась до кри-

тического значения: 30 мл/см вод. ст. Инспираторное давление не превышало 30 см вод. ст., а PaCO<sub>2</sub> без труда удавалось поддерживать в пределах нормальных значений. Инвертируемое соотношение вдоха к выдоху не применяли, длительность вдоха составляла в среднем 1,5-1,7 с при частоте дыханий 14-16 раз в мин.

Следует отметить, что, кроме респираторной терапии, к ключевым направлениям лечения относили специфическую противовирусную терапию (осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки), которую начинали сразу после поступления больного в стационар и продолжали в течение 5-7 дней, а также терапию сурфактантом. Сложилось впечатление, что применение сурфактанта сопровождалось чётким клиническим эффектом. Препарат вводили с помощью эндоскопической техники без разгерметизации дыхательного контура по 150 мг (по 75 мг в каждый главный бронх). Первоначально его использовали как меру отчаяния при невозможности стабилизации газообмена даже при весьма агрессивных и предельно допустимых параметрах ИВЛ. Эффект проявлялся через 3-6 ч, что находило отражение в улучшении состояния лёгких и показателей оксигенации, и держался до 12 ч (см. рис.). В последующем его стали применять более часто и как можно раньше после перевода пациента на ИВЛ. Критериями для начала введения сурфактанта были необходимость применения ПДКВ выше 10 см вод. ст., фракция кислорода в дыхательной смеси выше 50%. Как правило, для достижения устойчивого клинического эффекта требовалось повторное введение сурфактанта в течение 2-3 дней каждые 12 ч.

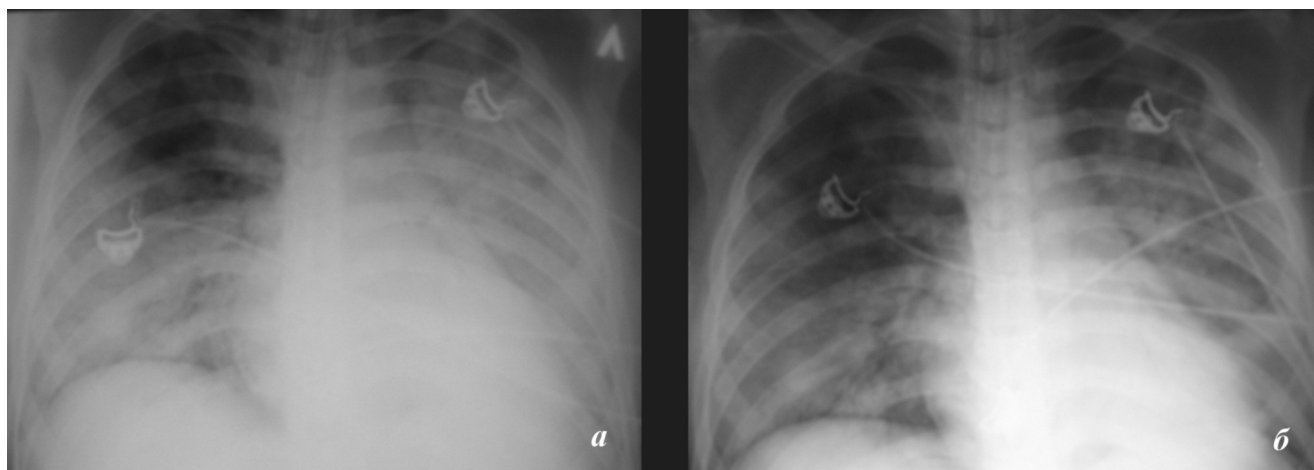


Рис. Рентгенограмма больного с вирусной пневмонией до (а) и через 6 ч (б) после введения сурфактанта

В ходе лечения признаков выраженной сердечно-сосудистой и почечной недостаточности не наблюдали, адреномиметики использовали всего у трёх больных в первые сутки лечения. На 6-8-е сутки пребывания в ОРИТ у большинства больных определяли признаки присоединения бактериальной инфекции (гнойный секрет, данные

микробиологических исследований), в связи с чем применяли антибиотики широкого спектра действия. Характерно, что в первые дни заболевания в лабораторных анализах преимущественно отмечали лейкопению, лимфопению, повышенный уровень ЛДГ, креатинкиназы. Выраженного лейкоцитоза не отмечено.

На момент подготовки материала к печати все больные живы, состояние их довольно стабильное, хотя у некоторых и остаётся тяжёлым.

Более детально тактику ведения больных с гриппом А (H1N1), осложнённым пневмонией, отражают следующие клинические примеры.

1. Пациентка Ж., 43 года, переведена в стационар после обращения в женскую консультацию. Диагноз направления: острая респираторная вирусная инфекция; беременность 36 недель, двойня (экстракорпоральное оплодотворение). В течение пяти дней жаловалась на боли в горле, слабость, боли в мышцах, повышение температуры тела. При поступлении температура тела  $38,5^{\circ}\text{C}$ , тахипноэ (30 дыханий в мин), гипоксемия (насыщение гемоглобина кислородом 87% на фоне ингаляции кислорода 7 л/мин). На рентгенограмме: очаговая и сливная инфильтрация, распространяющаяся на все поля лёгких. По лабораторным данным: лейкоциты  $8,2 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные – 21%, лимфоциты – 8%, повышенный уровень С-реактивного белка – 222 мг/л (норма до 5 мг/л). Инициировали ИВЛ, по жизненным показаниям выполнили абдоминальное родоразрешение живыми доношенными плодами, начали введение осельтамивира. В первые сутки проводили респираторную поддержку в режиме ВІРАР с параметрами: ПДКВ = 18 см вод. ст.,  $P_{\text{insp}} = 30$  см вод. ст.,  $T_{\text{insp}} = 1,5$  с,  $f_{\text{апн}} = 15$ ,  $FiO_2 = 100\%$ . При этом насыщение гемоглобина кислородом не превышало 92%.

В конце первых суток использовали сурфактант-БЛ (введён эндоскопически). Через 6 ч после введения отмечена положительная динамика, снижены уровень ПДКВ (до 12 см вод. ст.) и фракция кислорода (до 50%), прекращено введение релаксантов, насыщение гемоглобина кислородом повысилось до 95-96%. В последующем для поддержания эффекта сурфактант вводили еще несколько раз в общей дозе 1050 мг.

Посевы крови, мочи и секрета из трахеобронхиального дерева результатов не дали. Методом ПЦР подтверждён диагноз вирусной пневмонии. В настоящее время состояние пациентки относительно стабильное, продолжается вспомогательная вентиляция лёгких в режиме поддержки давлением, планируется отлучение больной от ИВЛ.

2. Пациентка Н., 23 года, переведена в инфекционный стационар из родильного дома с диагнозом направления: вирусная пневмония; беременность 37 недель; угрожающие преждевременные роды; анемия I степени. При поступлении больная жаловалась на боли в горле, кашель, одышку, повышение температуры тела до  $39^{\circ}\text{C}$ . Была назначена противовирусная терапия (осельтамивир). При поступлении: температура тела  $39^{\circ}\text{C}$ , тахипноэ (30 дыханий в мин), гипоксемия (насыщение гемоглобина кислородом 93-95% на фоне ингаляции кислорода 7 л/мин). На рентгенограмме лёгких: распростра-

нённая негетогенная инфильтрация. По лабораторным данным: лейкоциты –  $2,45 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные – 10%, лимфоциты – 6%, С-реактивный белок – 29 мг/л, ЛДГ – 547 ед./л. К концу первых суток пребывания в стационаре выросли явления дыхательной недостаточности. При снижении  $SpO_2$  до 90% на фоне ингаляции кислорода через маску со скоростью 10 л/мин инициирована ИВЛ. По жизненным показаниям выполнено абдоминальное родоразрешение. Расстройства газообмена прогрессировали, в связи с чем в первые сутки проводили респираторную поддержку в режиме ВІРАР с довольно «жёсткими» параметрами: ПДКВ = 20 см вод. ст.,  $P_{\text{insp}} = 33$  см вод. ст.,  $T_{\text{insp}} = 1,5$  с,  $f_{\text{апн}} = 16$ ,  $FiO_2 = 100\%$ . Показатели газового состава крови:  $PaO_2 = 41$  мм рт. ст.,  $PaCO_2 = 24$  мм рт. ст.,  $SatO_2 = 80\%$ . Через 2 ч после выставления таких параметров использовали сурфактант-БЛ (введено сразу 150 мг эндоскопически). Через 6 ч после введения отмечена положительная динамика, снижены уровень ПДКВ (до 10 см вод. ст.), фракция кислорода (до 60%). Повторно сурфактант (75 мг) ввели еще только один раз и через 12 ч. Через сутки после введения показатели газового состава крови:  $PaO_2 = 92$  мм рт. ст.,  $PaCO_2 = 40$  мм рт. ст.,  $SatO_2 = 95\%$ . Однако еще через сутки вновь отмечена отрицательная динамика ( $PaO_2 = 52$  мм рт. ст.,  $PaCO_2 = 34$  мм рт. ст.,  $SatO_2 = 85\%$ ), что потребовало повторно увеличить уровень ПДКВ, фракцию кислорода, а также возобновить введение сурфактанта. Был получен клинический эффект: улучшились показатели газообмена и механики дыхания.

В настоящее время состояние пациентки относительно стабильное, продолжается вспомогательная вентиляция лёгких в режиме поддержки давлением, планируется отлучение больной от ИВЛ.

Таким образом, следует констатировать, что вирус гриппа А (H1N1) может привести к развитию тяжёлой дыхательной недостаточности у лиц любого возраста. Из восьми пациентов трое были беременными женщинами, что, по-видимому, подтверждает уже имеющиеся данные зарубежной статистики, что беременные (3-й триместр) относятся к группе повышенного риска тяжёлого течения гриппа. Прогрессирование ОРДС при этом происходит очень быстро, в том числе и на фоне специфического противовирусного лечения. Характерно, что расстройства газообмена, прежде всего, проявляются в нарушении оксигенации крови, тогда как выведение углекислого газа существенно не страдает. При лечении таких пациентов требуется не только своевременно прибегнуть к ИВЛ, но и быть готовым к использованию довольно агрессивных режимов вентиляции с высоким уровнем среднего давления в дыхательных путях и ПДКВ. Даже наш небольшой опыт показал, что наиболее целесообразно сразу выставить высокие значения ПДКВ, при этом большинство больных,

по крайней мере первые 2-4 суток, требовали применения глубокой седации и релаксации. Нарушения газообмена сохранялись длительное время, средний срок ИВЛ уже превышает 14 дней. Не следует

сбрасывать со счёта возможность применения сурфактанта для облегчения расправления лёгких и улучшения оксигенации, особенно при некупируемых с помощью ИВЛ расстройствах газообмена.

### **Комментарий редакции**

Информация, представленная в статье А. М. Алексеева и соавт., интересна и своевременна, учитывая традиционное межсезонное увеличение числа пациентов с острой респираторной инфекцией, а также появление в стране первых заболевших гриппом А (H1N1) этиологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 20 ноября с. г. гриппом подобной формы заболели 526 060 человек в 206 странах, а 6 770 человек умерли.<sup>1</sup> Причём летальные исходы отмечены как в бедных, так и в социально благополучных государствах с высоким уровнем функционирования системы здравоохранения, и вполне естественно, что эти данные вызывают беспокойство. Обращает на себя внимание то, что подавляющее большинство заболевших (до 95%) – это лица моложе 50 лет, в том числе дети. Среди умерших также преобладают молодые люди.<sup>2</sup>

Изучение имеющейся литературы показывает, что в большинстве случаев течение гриппа А (H1N1) такое же, как и его традиционных форм. В разных странах стационарное лечение требуется всего от 2 до 10% заболевших. Тем не менее у небольшого числа пациентов заболевание может протекать в тяжёлой форме с быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности после короткого продромального периода. Именно вирусная пневмония с ОРДС обуславливает большую часть летальных исходов.

В 50-80% случаев тяжёлые формы гриппа А (H1N1) встречаются у «контингента высокого риска», к которому относят беременных и женщин в первые две недели послеродового периода, детей моложе пяти лет, людей с определённой сопутствующей патологией (сахарный диабет, бронхиальная астма, болезни сердца, почек, иммунной системы, нервно-мышечные заболевания, ожирение). Лица 65 лет и старше имеют меньше шансов заболеть гриппом А (H1N1) по сравнению с более молодыми людьми, так как примерно у трети из них определяются антитела против данного вируса. Однако пожилые больные подвергаются более высокому риску серьёзных осложнений, связанных с гриппом, из-за наличия у них сопутствующей патологии и более низких функциональных резервов. Большая заболеваемость в молодом возрасте у больных без сопутствующей патологии, вероятно, связана с тем, что они менее часто подвергаются вакцинации.<sup>3</sup>

Быстрое развитие тяжёлой гипоксемии, рефрактерной к кислородотерапии, с угрозой присоединения полиорганной недостаточности диктует необходимость своевременной госпитализации таких пациентов в отделение анестезиологии и реанимации (реанимации и интенсивной терапии) с обеспечением готовности подключения ИВЛ. Так, в лечебных учреждениях США и Канады частота применения ИВЛ достигает всего 10% от числа госпитализированных или 33-67% от числа поступивших в ОРИТ. Важно отметить, что эта цифра значительно менее 100%. Данное обстоятельство позволяет считать, что при своевременном помещении таких пациентов в специализированное отделение и целенаправленном лечении удаётся предотвратить неблагоприятный ход событий.

Опыт испанских коллег, проанализировавших 32 случая тяжёлого течения дыхательной недостаточности при гриппе А (H1N1), также свидетельствует об этом.<sup>4</sup> В 25% случаев им тоже удалось обойтись без ИВЛ. Вместе с тем это совершенно не снижает значимости проблемы, так как у 75% больных ИВЛ всё же потребовалась, причём в виде достаточно агрессивных режимов. Неинвазивная вентиляция при этом показала свою несостоятельность. В 25% случаев авторы вынуждены были использовать ИВЛ с про-позицией. Характерно, что всех больных в данном исследовании помещали в ОРИТ в ранние сроки от начала заболевания (от 2 до 6 суток, в среднем через 3 суток), лейкоцитоз у них отсутствовал либо даже имела место лейкопения, присоединение вторичной бактериальной инфекции встречалось исключительно редко.

Другое большое рандомизированное исследование, включившее 68 пациентов с развитием ОРДС на фоне гриппа H1N1 в 15 отделениях интенсивной терапии в Австралии и Новой Зеландии между 1 июня и 31 августа 2009 г., также показало необходимость применения больших усилий для нормализации газообмена. Так, например, манёвр открытия лёгких был применён у 38 пациентов (67%), про-позиция – у 12 (20%). Кроме того, 46 пациентов (68%) получали адреномиметики (в исследовании испанских врачей – 63%), а 16 (24%) – заместительную почечную терапию. Вторичная бактериальная инфекция развилась всего у 19 пациентов. Обзор также

<sup>1</sup> [[http://www.who.int/csr/don/2009\\_11\\_20a/en/index.html](http://www.who.int/csr/don/2009_11_20a/en/index.html)]

<sup>2</sup> [[http://www.euro.who.int/document/rc59/rc59\\_pres\\_h1n1\\_mercer\\_brand\\_end.pdf](http://www.euro.who.int/document/rc59/rc59_pres_h1n1_mercer_brand_end.pdf)].

<sup>3</sup> [<http://www.flu.gov/professional/school/childguidance.html>]

<sup>4</sup> J. Rello et al. //Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1) in Spain// <http://ccforum.com/content/13/5/R148>

акцентирует внимание на эффективности экстракорпоральной мембранной оксигенации при рефрактерной гипоксемии. Однако низкая распространённость этой методики в России и эпидемиологические погрешности проведённого исследования не позволяют рекомендовать её к широкому использованию.<sup>5</sup>

Тактика респираторной терапии, использованная А. М. Алексеевым и соавт., согласуется с представлениями на сей счёт зарубежных специалистов. В частности, по мнению N. M. Bauma et al.,<sup>6</sup> выраженная гипоксемия при пневмонии вирусной (H1N1) этиологии требует проведения ИВЛ в среднем в течение 12 суток, в том числе с применением высоких цифр ПДКВ, седации и миорелаксации. Необходимость длительной вентиляции в таких случаях отмечают и М. А. Kaufman et al.<sup>7</sup>

Таким образом, информация, представленная А. М. Алексеевым и соавт., является весьма важной и полезной, так как в ней представлен первый опыт лечения пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью при пневмонии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), который может быть использован анестезиологами-реаниматологами при лечении пациентов подобного профиля.

Первый опыт применения сурфактанта, представленный данными авторами, безусловно, также заслуживает внимания. Патогенез формирования острого респираторного дистресс-синдрома лёгких при гриппе данной формы и особенности его протекания не исключают возможности включения этого препарата в интенсивную терапию, тем более что авторами сообщения отмечен явный клинический эффект от такого шага. Вместе с тем для вынесения окончательного суждения на сей счёт требуется проведение более тщательного исследования.

Анализ литературных данных, а также обобщение опыта интенсивной терапии 18 больных с тяжёлой формой гриппа А (H1N1), поступивших в различные учреждения Санкт-Петербурга, в том числе и в городскую инфекционную больницу № 30, позволяет мне дать следующие предварительные рекомендации, которые могут облегчить принятие решения о стратегии и тактике ведения пациентов этой категории.

1. В данный момент времени, когда имеется высокая вероятность распространения гриппа А (H1N1), необходимо с повышенным вниманием относиться к любым пациентам с острым возникновением признаков ОРВИ (гриппа), у которых появляется инфильтрация в лёгких или гипоксемия со снижением  $SpO_2 < 95\%$  и/или тахипноэ (ЧД  $> 24$  в мин), несмотря на ингаляцию кислоро-

да. Особую настороженность при этом следует проявить по отношению к лицам с факторами риска (беременность, ожирение, наличие сопутствующей патологии). Быстрое прогрессирование заболевания с возникновением дыхательных расстройств у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии – предиктор тяжёлого течения гриппа.

2. Признаки быстро нарастающей дыхательной недостаточности в первые 2-3 суток после начала заболевания (особенно при наличии факторов риска) с увеличением одышки более 25 в мин при ингаляции  $O_2$  должны служить основанием для помещения больного в отделение реанимации и интенсивной терапии. Перевод абсолютно необходим, если для поддержания  $SpO_2 > 92\%$  требуется ингаляция кислорода более 10 л/мин.

3. 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 учётом скорости усугубления дыхательных расстройств.

4. С момента поступления в ОРИТ больные гриппом должны получать противовирусную терапию (осельтамивир), если она не была начата ранее. ИВЛ первоначально наиболее целесообразно проводить в режиме принудительной вентиляции лёгких с управлением по давлению (PCV, SIMV (PC), VIPAP) с выставлением адекватного уровня ПДКВ (до 15-20 см  $H_2O$ ) под контролем показателей газообмена и механики дыхания. Следует настраиваться на длительную вентиляцию лёгких (2-4 недели); упрощение режима ИВЛ осуществлять постепенно сначала за счёт снижения  $FiO_2$ , затем проградентного уменьшения ПДКВ. Определённое улучшение газообмена может быть достигнуто за счёт периодической смены положения тела вентилируемого (прон-позиция) путём переворачивания его на живот (до 12 ч) и обратно на спину.

5. В первые дни лечения подобных больных антибактериальная терапия не является ключевой. Необходимость её целенаправленного подключения обычно возникает не ранее 5-7 суток и определяется главным образом присоединением нозокомиальной инфекции.

С учётом того, что в интенсивной терапии больных с тяжёлым течением гриппа А (H1N1) много неясных моментов, редакция готова предоставить возможность высказаться по данной проблеме и в последующих номерах журнала.

*Проф. Ю. С. Полушин*

<sup>5</sup> Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome // JAMA. – 2009. – Vol. 302, № 17. – P. 1888-1895.

<sup>6</sup> Bauma N. M., Jacobson P. D., Goold S. D. Listen to the People: Public Deliberation About Social Distancing. Measures in a Pandemic // The American Journal of Bioethics. – 2009. – Vol. 9, № 11. – P. 4-14.

<sup>7</sup> MJA. – 2009. – Vol. 191, № 3. – P. 154-156.