

**М.Ф. КИНЯЙКИН, Ю.В. КУЛАКОВ, Г.А. СМОРНОВ, В.Г. ФИСЕНКО, И.В. НАУМОВА, Е.Д. БУЯКОВА**

Владивостокский государственный медицинский университет  
Приморская краевая клиническая больница №1, г. Владивосток

## Опыт лечения пневмоний в эпидемический сезон заболевания гриппом А/Н1N1 в Приморском крае

**Киняйкин Михаил Федорович**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом фтизиопульмонологии  
690950, г. Владивосток, пр. Острякова ГУЗ ПККБ№1, т.р. 84232400846, тел. 89084489014, e-mail: 589014@bk.ru

*Проанализировано течение пневмонии у 24 больных в эпидемический сезон заболевания гриппом А/Н1N1 в октябре 2009 — апреле 2010 года в Приморском крае, которые требовали экстренной госпитализации в отделения интенсивной терапии и проведения в ранние сроки массивной противовирусной и антибактериальной терапии комбинациями антибиотиков широкого спектра действия, назначения интерферонов, иммуноглобулинов, антикоагулянтов. Болели преимущественно женщины. Особенно тяжело протекали пневмонии у беременных женщин. Представлен опыт лечения таких пневмоний.*

**Ключевые слова:** тяжелая пневмония, лечение, грипп, А/Н1N1.

**KINIAIKIN M.F., KULAKOV Y.V., SMIRNOV G.A., FISENKO V.G., NAUMOVA I.V., BUYAKOVA E.D.**

Vladivostok State Medical University  
Primorsky regional clinical hospital №1, Vladivostok

## The experience of the pneumonia treatment in epidemic season of flu A\H1N1 in Primorie region

*It was analyzed for pneumonia in 24 patients in the epidemic season of influenza A/H1N1 in October 2009 - April 2010 in Primorsky Krai. They required urgent hospitalization in the intensive care unit and required in massive antiviral, wide spectrum antibacterial combined therapy, interferons, immunoglobulins, anticoagulants management. Women have been involved mostly. The pregnant women had the most severe pneumonia. The experience of treatment such pneumonia has been demonstrated.*

**Key words:** severe pneumonia, treatment, influenza, A/H1N1.

УДК 616.24-002:616.921.5 (571.63)

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 синдрома (ОРС) и пневмонии [1]. Пневмония — одно из самых распространенных и потенциально опасных острых инфекционных заболеваний дистальных отделов дыхательных путей и самая частая причина смерти среди всех респираторных заболеваний в Российской Федерации [2]. В эпидемический сезон высокопатогенного гриппа А/Н1N1 2009-2010 г.г. обращало на себя внимание, во-первых, тяжелое и осложненное течение пневмоний, что требовало проведения лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); во-вторых — высокая частота пневмоний

у женщин. Особенно тяжело протекали пневмонии у беременных [3,1]. Таким образом, проблема пневмоний, в особенности тяжелого течения, приобретает в эпидемический сезон гриппа высокую актуальность [4,5]. В зимний период 2011 г. в России вновь началась эпидемия гриппа. Хотя и преобладает сезонный вирус гриппа А/Н3N2, однако высокопатогенной вирус гриппа А/Н1N1 определяется в 25% случаев. В Приморском крае, по данным лаборатории вирусологических исследований ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае», нарастает процент выявления высокопатогенного вируса гриппа А/Н1N1. В связи с этим, анализ течения и лечения пневмоний в период эпидемии гриппа А/Н1N1 осень 2009 — весна 2010 г. с целью выработки оптимальных подходов к ведению таких больных является весьма актуальным.



### Материалы и результаты

С октября 2009 г. по апрель 2010 г. в Приморской краевой клинической больнице №1 (ПККБ№1) лечились 18 больных тяжелой пневмонией и 6 были консультированы в других лечебно-профилактических учреждениях Приморского края. Из 24 больных этиология вируса A/H1N1 подтверждена молекулярными методами (RT-PCR) у 16 больных (66,7%) (у 14 РНК вируса гриппа A/H1N1 обнаружен в носоглоточных смывах, у 2 — в секционном материале), у 1 больной грипп подтвержден 4-х кратным нарастанием титра антител к вирусу A/H1N1 в парных сыворотках. Болели преимущественно женщины: 21 женщина (87,5%) и 3 мужчины (12,5%). Особенно тяжело протекало заболевание у беременных женщин. Среди обследованных больных из 21 женщины — 19 были беременны. Такой большой процент беременных объяснялся приказом Департамента Здравоохранения Приморского края о госпитализации беременных больных пневмонией в эпидемический сезон в ПККБ№1.

Учитывая данные информационного письма Минздравсоцразвития № 24-5/10/2-9533 от 28.11.2009 г. «Грипп A/H1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия» беременных на больших сроках беременности (36-40 недель) родоразрешали путем кесарева сечения с последующей интенсивной терапией. Из 12 женщин после кесарева сечения у всех дети остались живы.

Клинической особенностью течения пневмоний была внезапность развития у больных с первоначальными проявлениями ОРВИ (высокая температура, сильные головные, мышечные боли, слабость) на 3-5 сутки от начала заболевания в течение буквально 24-48 часов ОРДС со значительным падением сатурации кислорода (SaO<sub>2</sub>) до 60-85%, субтотальным и тотальным затемнением легочной ткани, полиорганной недостаточностью, ДВС-синдромом с геморрагическими проявлениями, кровохарканьем. У 2 пациентов было отмечено поражение сердца в виде значительного расширения границ сердца, по данным рентгенографии, приглушенности тонов сердца, тахикардии. Указанные симптомы прошли по мере лечения пневмонии без назначения дополнительной терапии. В клиническом анализе крови обращала на себя внимание лейкопения, лимфопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево в первые 2-5 суток заболевания. Забор мокроты на микробиологическое исследование у всех пациентов осуществлялся на фоне массивной антибактериальной терапии. При бактериологическом исследовании в 1 случае выделен *Str. pneumoniae*, в 1 — *Enterobacteriaceae*, в 2 — грибы рода *Candida*. В остальных случаях — патогенная микрофлора не выделялась.

Среди мужчин погибших не было. Из 21 женщины умерло 4, из них 3 беременных. Первая женщина умерла на большом сроке беременности (36 недель). В Приморском крае это была первая беременная женщина госпитализированная в стационар с гриппом A/H1N1 с большим сроком беременности. Она поступила в крайне тяжелом состоянии и провела в ОРИТ инфекционного отделения менее суток. В двух случаях пациентки погибли после гинекологических вмешательств. Вторая женщина с малым сроком беременности, у которой на 10 день от момента заболевания развился выкидыш и после выскабливания матки через сутки наступила смерть. На вскрытии обращало внимание отсутствие выраженного геморрагического поражения легких, цвет их был серым. Микропрепарат — крупозная пневмония. У третьей, женщины после кесарева сечения, на 8 день от момента операции и на 12 день от момента заболевания усилились геморрагические выделения из матки, что расценено гинекологами как метростенометр с маточным кровотечением на фоне ДВС-синдрома. Больной экстренно производится экстирпация матки, через 2

часа больная погибает. У этой больной вирусная этиология гриппа A/H1N1 не была подтверждена. На вскрытии легкое внешне серое, плотно-эластической консистенции (как «стиральная» резинка). Микропрепарат — избыточное разрастание атипичных гладкомышечных клеток в интерстициальной ткани легких вокруг кровеносных и лимфатических сосудов, бронхов, бронхиол, то есть картина лимфоангиолейоматоза легких. Такого фульминантного течения лимфоангиолейоматоза легких в мире не описано. У четвертой небеременной женщины, умершей на четвертый день госпитализации, на вскрытии — картина геморрагической пневмонии.

Подходы к лечению больных тяжелой пневмонией. Учитывая крайне тяжелое течение заболевания, а также выделение вируса гриппа A/H1N1 из ткани легких умерших женщин на поздних сроках заболевания (на 12 день) все больные получали удвоенные дозы противовирусных препаратов (арбидол, осельтамивир) и не 7-10 дней, как рекомендовалось во временных методических рекомендациях «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа A/H1N1 для взрослых» (информационное письмо Минздравсоцразвития №24-0/10/1-4053 от 30 июня 2009 г.), а значительно дольше (14-18 дней) до получения клинического улучшения.

Большинство больных лечились в отделениях интенсивной терапии. Проводилась адекватная респираторная поддержка — показатели сатурации кислорода — в пределах 93-95% путем подачи увлажненного кислорода через назальную канюлю или путем неинвазивной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в течение всей фазы вдоха и выдоха (CPAP). Оротрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась 6 больным. Для избежания баротравмы [6] параметры вентиляции легких старались проводить с ограничением по объему (Д<sub>0</sub>=6мл/кг) и давлению (P<sub>plat</sub> не > 30см вод. ст.). Повышенное давление в конце выдоха (ПДКВ) поддерживали в пределах 5-8 см. вод. ст. Всем больным назначались низкомолекулярные гепарины в терапевтических дозах.

На малых сроках беременности проводили интенсивную терапию, направленную на спасение жизни матери с последующим прерыванием беременности в связи с высоким риском перинатальных осложнений.

Назначали, как правило, фторхинолоны: преимущество отдавали моксифлоксацину, при его отсутствии — левофлоксацину (таваник), в крайнем случае назначали дженерик (элефлос) в сочетании с карбапенемами (преимущественно тиенам; дорипенем клинически не показал преимуществ перед тиенамом). Если женщина на малых сроках беременности настаивала на сохранении беременности препаратами выбора были макролиды (сумамед или ровамицин в/в) + аугментин в/в или сульбактам. Фторхинолоны не назначали.

Согласно Рекомендациям Формулярного комитета РАМН «Как лечить пневмонию при гриппе A/H1N1» от 23.11.2009 г. при выраженном геморрагическом синдроме, дистресс-синдроме, полиорганной недостаточности рекомендовано переливать до 500 мл/сутки свежезамороженной плазмы (СЗП). Однако, описан синдром трансфузионного острого повреждения легких [7] — Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI), который может быть вызван как переливанием СЗП, так и цельной крови, эритроцитарной, тромбоцитарной массы, криопреципитата, иммуноглобулинов. Известно, что при трансфузии более трёх пакетов СЗП риск повреждения лёгких повышается в 2,2 раза. В основе патогенеза данного синдрома лежит повышение проницаемости эндотелия в результате активации нейтрофилов с выделением активных форм кислорода и медиаторов воспаления. Активация нейтрофилов происходит в результате взаимодействия антител донора с антигенами

HLA — I-II классов лейкоцитов реципиента, а также другими нейтрофил-специфическими эпитопами (5b, NA2, NB1, NB2) [8]. Ответ организма на инфузию СЗП неоднозначен. Возможно прогрессирование системного воспаления и ухудшение состояния. Согласно рекомендациям Американской рабочей группы реаниматологов, введение СЗП должно быть строго по клиническим (ДВС-синдром) и лабораторным показаниям с целью коррекции микрососудистой кровоточивости при наличии увеличенных ( $>1,5$  раз от нормы) показателей протромбинового времени (ПВ). Рекомендации Британского Гематологического Общества [9] предельно ограничивают показания к введению СЗП: только при критических состояниях — коагулопатия потребления в сочетании с кровотечением. HLA — сенситизация доноров-женщин происходит в период беременности. Доноры — женщины, имевшие беременности, относятся к категории риска присутствия в крови HLA-антител: если имелась 1-2 беременности — HLA-антитела встречаются у 15%, если 3 и более беременности — у 26%. Поэтому использование матери или жены в качестве донора ведет к увеличению риска TRALI синдрома. Исходя из вышеизложенного, мы назначали СЗП с большой осторожностью, придерживаясь критериев Американской рабочей группы реаниматологов и переливали СЗП, взятую от донора мужского пола [9].

У 18 из 24 наблюдавшихся больных на рентгенограммах в момент выписки из стационара имелись явления фиброза по типу альвеолита. Этим больным назначался преднизолон 20-30 мг в течение 2-4 недель, энзимный препарат (вобэнзим по 5 таблеток 3-4 раза/сутки) в течение 1 месяца. На контрольных осмотрах через 1,5-2 месяца после выписки из стационара на рентгенограммах прозрачность легочных полей у всех восстановилась. Хочется отметить, что в течение апреля-июня 2010 г. в краевой пульмонологической центр ПККБ№1 поступило 4 больных с направительным диагнозом: интерстициальное заболевание легких. Все они перенесли в описываемый эпидемический период тяжелую пневмонию и получали лечение в ОРИТ. Эти изменения расценивались как формирование легочного фиброза в результате исхода ОРДС и в каждом случае назначались глюкокортикостероиды и энзимные препараты с положительным эффектом.

### Заключение

Итак, тяжелая пневмония в эпидемический по гриппу сезон — это сложная клиническая проблема, решение которой требует системного анализа и комплексного подхода с учетом региональных данных и с привлечением смежных специалистов [11]. Обобщая наш опыт лечения 24 больных, сложились следующие представления по ведению больных с тяжелой пневмонией и инфекцией, вызываемой вирусом пандемического гриппа (A/H1N1) 2009:

- Противовирусные препараты назначать не позднее 48 часов от появления первых симптомов в течение не менее 10 дней и более (до получения клинического улучшения) в дозах в два раза выше рекомендуемых (тамифлю 150 мг x 2 р/день, арбидол 4 к.х 4 р/сутки (1600 мг/сутки).
- Антибиотики широкого спектра действия - как можно раньше в максимальных дозах не менее двух, вводимых в/в (респираторные фторхинолоны, преимущественно авелокс) + карбопенемы.
- Рекомбинантные  $\alpha 2$ -интерфероны (Реаферон в ингаляциях, Виферон в суппозиториях ректально по 500 тыс. ед. x 2 раза/сутки).
- Иммуноглобулин человеческий (актагам(IgG), пентаглобин (IgA, IgM, IgG) 50-100 мл/сутки).
- Антикоагулянты в терапевтических дозах (желательно низкомолекулярные)

- СЗП строго по клиническим (ДВС-синдром) и лабораторным (при наличии увеличенных в  $>1,5$  раз от нормы ПВ) показаниям. Использование плазмы, взятой у донора мужского пола.

- Ограничение дезинтоксикационной терапии (введение ограниченного количества кристаллоидов до 500-800 мл/сут), т.к. высока опасность некардиогенного отека легких.

- Добиваться поддержание нормальной оксигенации крови путем неинвазивной вентиляции легких в режиме CPAP. В случае проведения ИВЛ с оротрахеальной интубацией для избежания баротравмы необходимы параметры вентиляции легких с ограничением по объему (ДО=6мл/кг) и давлению (Pplat не  $> 30$ см вод ст) и ПДКВ 5-8 см.вод ст).

- Глюкокортикостероиды в умеренных дозах (преднизолон 60 мг x 3 р/сутки парентерально). В случае отсутствия эффекта в течение 2 суток или прогрессирование процесса на фоне лимфопении применять большие дозы ГКС до 1 мг/кг массы тела x 3 р/сутки в/в до получения клинического эффекта, в соответствии с протоколом терапии тяжелого острого респираторного синдрома [10].

- В тяжелых случаях — сурфактант: препарат Сурфактант БЛ или Куросурф 1 -5 мл эндотрахеально.

### ЛИТЕРАТУРА:

1. Рахманова А.Г., Полушин Ю.С., Яковлев А.А. и др.// Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы Клинической инфекционной больницы им. С.П.Боткина). СПб., 2009. 28 с.
2. Заболеваемость населения России в 2007 г. Статистический материал Минздравсоцразвития России, 2008.
3. Чучалин А.Г. Опыт лечения пневмоний в эпидемический сезон заболевания гриппом A/H1N1. Внебольничная пневмония у взрослых. Под ред. Чучалина А.Г., Синопальникова А.И. М.: Атмосфера, 2010.
4. Liapikon A., Ferrer M., Polverino E. et al. Severe Community-Acquired Pneumonia: Validation of the Infections Diseases Society of America / American Thoracic Guidelines to Predict an Intensive Care Unit Admission Clinical Infections Diseases. 2009. V. 48. P. 377-385.
5. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1). 2009: revised guidance. November, 2009.
6. Ranieri V.M., Suter P.M., Tortorella C., et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial // JAMA. 1999. V. 282. P. 54-61
7. Popovsky M.A., Abel M.D., Moore S.B. Transfusion-related acute lung injury associated with passive transfer of antileukocyte antibodies // Amer. Rev. Respir. Dis. 1983. V. 128. P. 185-189.
8. Toy P., Popovsky M.A., Abraham E. et al. Transfusion-related acute lung injury: definition and review // Crit. Care Med. 2005. V. 33. P. 721-726.
9. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant // British Society for Haematology. 2004. V. 126. P. 11-28.
10. So L.K.Y., Lau A.C.W., Yam L.Y.C. et al. Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome // Lancet. 2003. V. 361. P. 1615-1616.
11. Аверьянов А.В. // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum, 2009. С. 21-26.