Тяжелые формы пандемического гриппа A/H1N1 2009

С.Н. Авдеев

Пандемический вирус гриппа A/H1N1 2009 (ПВГ) отличался по своей патогенности от вируса **сезонного гриппа** (СГ) по двум ключевым аспектам. Во-первых, поскольку у большинства людей отсутствовал иммунитет к данному вирусу, инфекция поражала людей в широком возрастном диапазоне, и в особенности детей и молодых лиц. Во-вторых, ПВГ обладал способностью инфицировать нижние дыхательные пути и вызывать быстро прогрессирующую пневмонию, особенно у молодых людей.

Практически во всех сообщениях большинство случаев заболевания **пандемическим гриппом A/H1N1 2009** (ПГ) приходилось на людей моложе 50 лет, причем наиболее высокая заболеваемость ПГ была отмечена в возрастной категории от 10 до 19 лет. Обращает на себя внимание выраженное различие по летальности между сезонным и пандемическим гриппом: если при СГ 90% летальных случаев приходилось на лиц старше 65 лет, то при ПГ почти 90% умерших были моложе 65 лет.

Кроме молодого возраста были выявлены другие важные (и пока малообъяснимые) факторы риска тяжелого течения ПГ – **ожирение и беременность**. После анализа случаев ПГ в Мексике, где 36% заболевших имели ожирение, подобная ситуация была зафиксирована в большинстве стран мира. Относительный риск летального исхода от ПГ среди больных с морбидным ожирением (индекс массы тела >40 кг/м^2) составлял 7,6. У беременных женщин относительный риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составил 7,4, а в III триместре – 13,2. Кроме того, среди заболевших ПГ большая доля пациентов имела хронические сопутствующие заболевания.

В сезон пандемии гриппа A/H1N1 2009 от 1 до 10% всех пациентов нуждались в госпитализации, а общая летальность составила около 0,5%. Практически во всех странах мира у больных ПГ, госпитализированных в стационар и ОРИТ, основной проблемой являлась прогрессирующая **острая дыхательная недостаточность** (ОДН): пневмония была диагностирована у 40–100% больных, а **острый респираторный дистресс-синдром** (ОРДС) – у 10–56%.

Первые сообщения, посвященные морфологическому анализу смертельных случаев вследствие инфекции ПВГ, показали, что гистологически вирусная пневмония A/H1N1 напоминает ту же картину, что была описана ранее при инфекции высокопатогенным вирусом птичьего гриппа A/H5N1. Морфологически вирусная пневмония при гриппе A/H1N1 (диффузное альвеолярное повреждение, внутриальвеолярные кровоизлияния, обнаружение вирусных антигенов внутри альвеолоцитов) достаточно сильно отличается от той картины, которая обычно наблюдается при СГ.

Другие серьезные осложнения ПГ A/H1N1 включали в себя вторичную инвазивную бактериальную инфекцию, септический шок, почечную недостаточность, полиорганную недостаточность, миокардит, энцефалит и ухудшение хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или застойная сердечная недостаточность.

Факторы риска развития тяжелого заболевания в результате инфекции ПВГ A/H1N1 аналогичны факторам риска осложнений сезонного гриппа. **К группам риска относятся:**

- дети младшего возраста (особенно младше 2 лет);
- беременные женщины;
- люди любого возраста с хроническими заболеваниями легких, сердца, почек, печени, эндокринными заболеваниями, определенными неврологическими состояниями (нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсия), гемоглобинопатиями, иммунодефицитами (ВИЧ-инфекция, прием иммунодепрессантов, наличие злокачественных новообразований);
- пациенты с морбидным ожирением;
- дети, получающие лечение ацетилсалициловой кислотой по поводу хронических заболеваний;
- лица в возрасте ⩾65 лет.

Клиническая картина пневмонии и ОРДС, вызванных ПВГ

Клиническая картина неосложненного гриппа A/H1N1 практически неотличима от других острых респираторных вирусных инфекций. Для классического гриппа характерны внезапное начало головных болей, высокая лихорадка, ознобы, сухой кашель, миалгии, общая слабость и потеря аппетита. Средняя продолжительность лихорадки – около 3 дней (от 2 до 8 дней). Кашель, изначально непродуктивный, может сохраняться в течение нескольких недель.

Нередко у больных гриппом отмечают бронхиальную гиперреактивность и поражение малых дыхательных путей. При наличии бронхиальной астмы или других фоновых заболеваний легких часто наблюдается свистящее дыхание. Рвота и диарея редко встречаются при СГ, но доста-

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА.

точно часто наблюдались у больных ПГ A/H1N1, особенно у детей.

У иммунокомпрометированных больных клиническая картина ПГ, как правило, менее выражена и проявляется в виде насморка. У пожилых больных может отсутствовать лихорадка, а основными проявлениями заболевания могут быть спутанность сознания, заторможенность, отсутствие аппетита и кашель. Развитие пневмонии и других респираторных осложнений у больных с дефектом Th_1-лимфоцитов (например, при ВИЧ-инфекции) наблюдается редко.

Наиболее тяжелыми и потенциально летальными осложнениями ПГ A/H1N1 являются **пневмония и ОРДС**. Для пациентов из различных стран, госпитализированных в ОРИТ (табл. 1), характерны молодой возраст, очень высокая потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), достигающая 100%, и очень высокая летальность (16–46%).

Пневмония может быть частью континуума развития гриппа, т.е. может быть вызвана непосредственно вирусом (первичная, или вирусная пневмония) или сочетанной вирусно-бактериальной инфекцией – как правило, через несколько дней после стабилизации острого состояния (вторичная, или вирусно-бактериальная пневмония). Диагностика пневмонии у больных гриппом требует высокой клинической настороженности.

Наиболее грозными признаками тяжелого течения ПГ служат быстрое прогрессирование ОДН и развитие многодолевого поражения легких. Такие больные на момент обращения к врачу или поступления в стационар имеют тяжелую одышку и тяжелую гипоксемию, которые развиваются через 2–5 дней после появления типичных для гриппа симптомов.

Основными клиническими ориентирами для экстренной госпитализации больных ПГ являются снижение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SaO_2) менее 90%, тахипноэ свыше 25 дыханий в минуту, гипотензия и диарея. Маркерами серьезного прогноза у больных ПГ также являются некоторые лабораторные признаки: тромбоцитопения и повышение в плазме крови уровней лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы и креатинина. Концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в плазме повышаются как при пневмонии, так и при ОРДС в стадии ранней фибропролиферации.

На начальных этапах развития **вирусной пневмонии** в легких выслушивается крепитация, инспираторные жужжащие хрипы и иногда сухие свистящие хрипы в нижних отделах, затем хрипы распространяются на все отделы легких, дыхание становится ослабленным. В терминальных стадиях заболевания хрипы практически не выслушиваются, но значительно выражено тахипноэ. Кашель обычно малопродуктивный, часто в мокроте есть прожилки крови. В ряде случаев гипоксемия прогрессирует так быстро, что с момента госпитализации до начала ИВЛ проходят всего сутки.

При **рентгенографии грудной клетки** выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких, что может симулировать картину кардиогенного отека легких (рис. 1). Чаще всего наиболее выраженные изменения находят в базальных отделах легких. Может присутствовать небольшой плевральный выпот, в том числе междолевой. По данным исследования, проведенного у 179 пациентов с ПГ A/H1N1, наиболее частыми рентгенологическими признаками были синдром “матового стекла” (69%) и консолидация (59%), часто наблюдались пятнистые (41%) или узелковые (28%) инфильтраты, которые в большинстве случаев были двусторонними (62%) и многодолевыми (72%). Наличие инфильтратов в 4 и более зонах легких и двустороннее поражение легких были ассоциированы с плохим прогнозом.

Таблица 1. Маркеры тяжести больных ПГ A/H1N1, госпитализированных в ОРИТ

Исследование (страна)	n	Средний возраст, годы	ИВЛ	Летальность
Perez-Padilla et al. (Мексика)	18	38	12 (67%)	7 (39%)
Napolitano et al. (США)	10	46	10 (100%)	3 (30%)
Kumar et al. (Канада)	168	32	136 (81%)	29 (17%)
Dominguez-Cherit et al. (Мексика)	58	44	56 (97%)	24 (41%)
Rello et al. (Испания)	32	40	24 (75%)	8 (25%)
Duarte (Бразилия)	63	35	45 (71%)	25 (40%)
Estenssoro et al. (Аргентина)	337	47	337 (100%)	156 (46%)
ANZIC (Австралия и Новая Зеландия)	608	40	456 (75%)	103 (17%)
Ugarte (Чили)	75	45	56 (75%)	20 (26%)
Chacko et al. (Индия)	31	35	26 (84%)	5 (16%)
Adiguzel et al. (Турция)	19	42	13 (68%)	5 (21%)
Грицан и др. (Россия)	42	34	39 (93%)	8 (19%)

Компьютерная томография (КТ) легких является более чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при первичной пневмонии, вызванной ПВГ A/H1N1, также являются двусторонние инфильтраты в виде “матового стекла” или консолидации, преимущественно перибронховаскулярные или субплевральные и расположенные в нижних и средних зонах легких (рис. 2). Такая КТ-картина вирусной пневмонии часто напоминает организующуюся пневмонию.

В ряде случаев вирусная пневмония может осложняться миоперикардитом, острой почечной недостаточностью, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Сообщалось о высокой частоте развития тромбоэмболии легочной артерии у больных с первичной вирусной пневмонией (до 50%), однако в этих публикациях 70% больных имели морбидное ожирение, которое само по себе служит фактором риска тромбоэмболии.

При наличии распространенного двустороннего поражения легких и выраженной ОДН клиническая картина соответствует **острому повреждению легких/ОРДС**. Острое повреждение легких (ОПЛ) является начальным, более легким этапом заболевания, а собственно ОРДС – более тяжелым (табл. 2). ОПЛ/ОРДС имеет острое начало, может

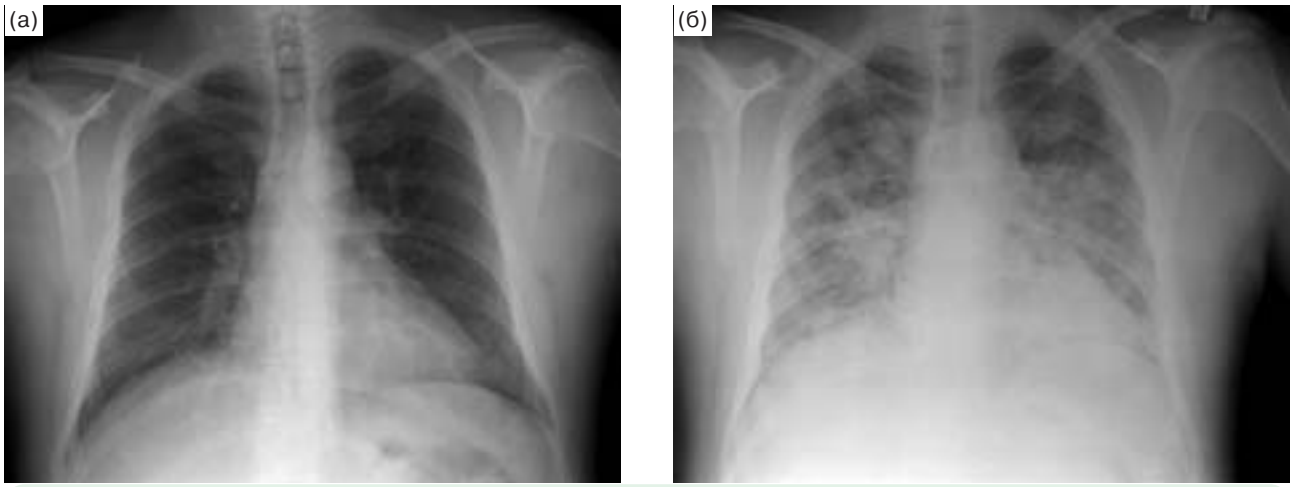

Рис. 1. Рентгенограммы грудной клетки мужчины 31 года с вирусной пневмонией, вызванной ПВГ A/H1N1 2009: а – 1-й день в стационаре; б – 3-й день в стационаре.

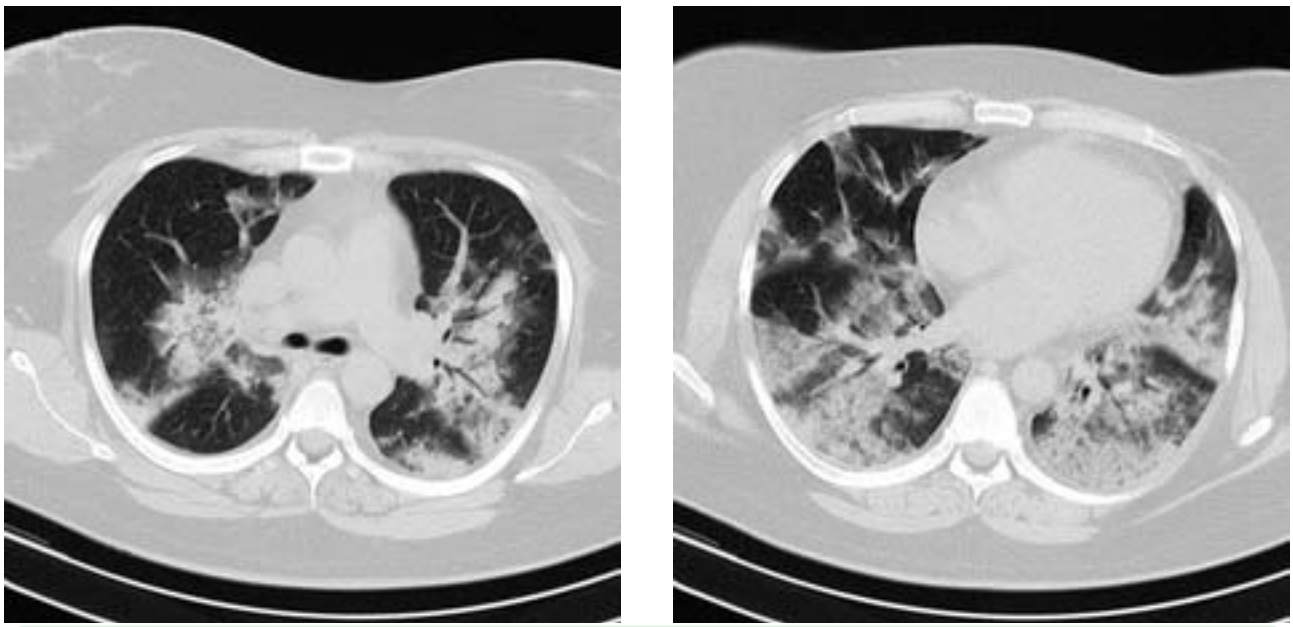

Рис. 2. КТ грудной клетки женщины 40 лет с вирусной пневмонией, вызванной ПВГ.

длиться несколько дней, а иногда и недель и характеризуется артериальной гипоксемией и диффузными инфильтратами в легких. При тяжелой пневмонии к развитию ОРДС может привести как "прямое" повреждение легких вследствие обширного воспалительного процесса, так и "непрямое" повреждение вследствие системной воспалительной реакции организма на инфекцию (сепсис). В основе ОРДС лежит воспалительный процесс, что коренным образом отличает его от кардиогенного (гидростатического) отека легких.

Таблица 2. Критерии острого повреждения легких и ОРДС

Заболевание	Критерии			
	оксигенация крови	течение	рентгенография грудной клетки	давление заклинивания в легочной артерии
ОПЛ	$PaO_2/FiO_2 \leqslant 300$ мм рт. ст. (независимо от уровня PEEP)	Острое начало	Двусторонние легочные инфильтраты при рентгенографии в прямой проекции	⩽18 мм рт. ст. (или отсутствие клинических признаков левопредсердной гипертензии)
ОРДС	$PaO_2/FiO_2 \leqslant 200$ мм рт. ст. (независимо от уровня PEEP)			

Обозначения: PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, PEEP – положительное давление в дыхательных путях в фазу выдоха.

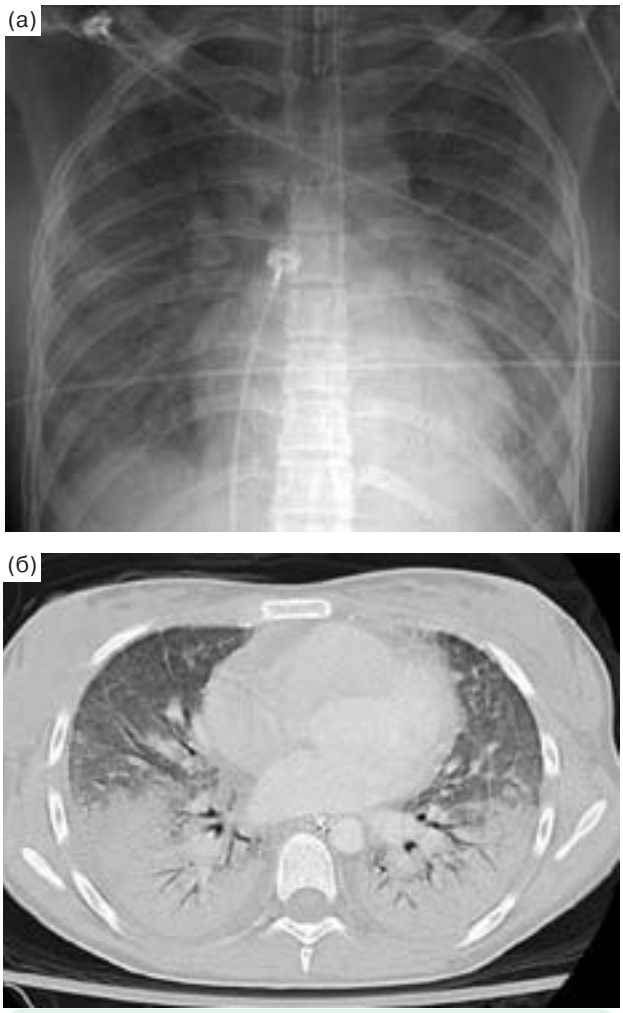

Рис. 3. Рентгенограмма (а) и КТ (б) грудной клетки мужчины 29 лет с ОРДС, вызванным ПВГ.

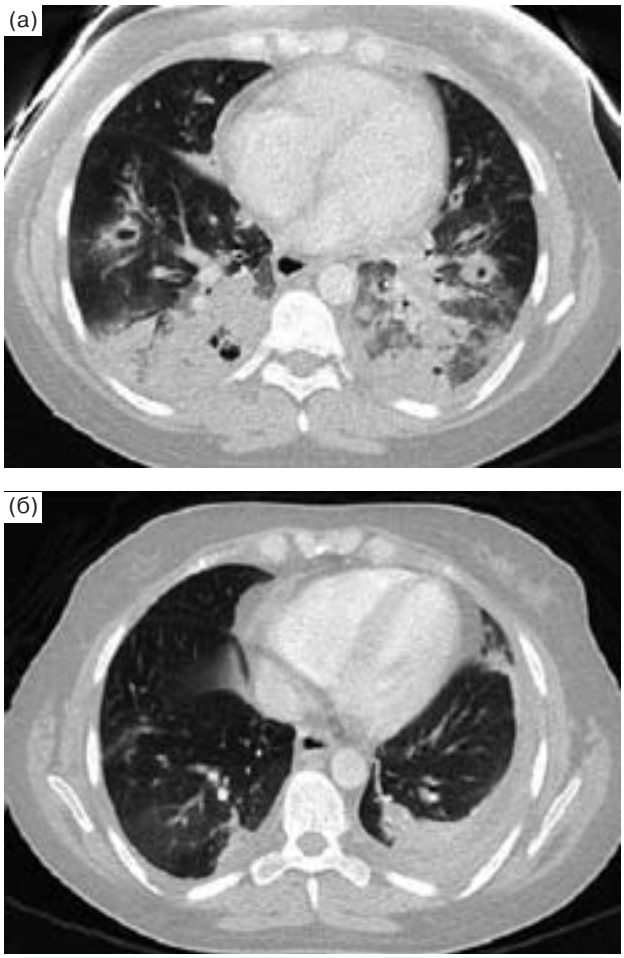

Рис. 4. КТ грудной клетки мужчины с вирусно-бактериальной пневмонией, вызванной ПВГ A/H1N1 и S. aureus: а – 8-й день в стационаре; б – 27-й день в стационаре (Murray et al., 2010).

Больные с ОРДС практически всегда рефрактерны к терапии кислородом, что отражает основной механизм нарушений газообмена при ОРДС – развитие внутрилегочного шунта. При осмотре выявляются цианоз, тахипноэ, тахикардия и участие в дыхании вспомогательных мышц. На ранних этапах заболевания больной часто возбужден, ажитирован, при прогрессировании нарушений газообмена – заторможен, оглушен, возможно развитие гипоксемической комы.

Характерными рентгенологическими признаками ОРДС служат синдром “матового стекла” и диффузные мультифокальные инфильтраты довольно высокой плотности (консолидация) с хорошо очерченными “воздушными бронхограммами”, что отражает развитие обширного поражения паренхимы легких (рис. 3). Довольно часто может наблюдаться небольшой плевральный выпот.

Важным фактором, вносящим свой вклад в развитие дыхательной недостаточности у больных ПГ A/H1N1, является сопутствующая **бактериальная инфекция**, которую при анализе 77 фатальных случаев обнаружили приблизительно у трети больных пневмонией. Среднее время до появления бактериальных патогенов составляло около

Таблица 3. Дифференциальная диагностика вирусной и вирусно-бактериальной пневмонии у больных ПГ A/H1N1

Признаки	Вирусная пневмония	Вирусно-бактериальная пневмония
Тест на ПВГ A/H1N1	+++	++
Лихорадка	Обычно имеется	Обычно имеется после периода нормальной температуры
Выделение культуры из дыхательных путей	Нормальная микрофлора	S. pneumoniae, S. aureus или стрептококки группы A
Рентгенография грудной клетки	Диффузные изменения	Консолидация в пределах доли
Содержание лейкоцитов в крови	Снижено или в норме	Повышено
Начало одышки	Раннее, через 1–2 дня	Позднее, через 4–7 дней

6 дней. Спектр бактериальных возбудителей при ПГ A/H1N1 2009 оказался приблизительно таким же, как во время пандемии "испанки" 1918–1919 годов: Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus и стрептококки группы А.

При классической вирусно-бактериальной пневмонии интервал между возникновением первых респираторных симптомов и появлением признаков вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять несколько суток, и в течение этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больного (табл. 3). Рентгенографическая картина при вторичной пневмонии может быть представлена комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации. У больных пневмонией, вызванной Staphylococcus aureus, нередко развивается абсцедирование (рис. 4). Прогноз у больных вирусно-бактериальной пневмонией крайне плохой – летальность достигает 70%.

Лабораторная диагностика ПВГ A/H1N1

Наиболее надежное и своевременное подтверждение инфекции ПВГ A/H1N1 2009 обеспечивается с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). Культивирование вируса на питательных средах остается методом "золотого стандарта", но оно достаточно трудоемко и занимает слишком много времени и поэтому мало подходит для практической работы в период пандемии. Для лабораторной диагностики целесообразно использовать биологический материал из верхних дыхательных путей, включая комбинацию назальных и носоглоточных образцов, а также мазок из зева. У больных, находящихся на ИВЛ, трахеобронхиальные аспираты часто обладают большей информативностью (в них чаще определяют репликацию и выделение вируса) по сравнению с образцами, взятыми из верхних дыхательных путей.

Отрицательный результат теста ОТ-ПЦР у больного с характерными симптомами ПГ в период эпидемии не может полностью исключить наличие инфекции, вызванной вирусом A/H1N1, и поэтому не может служить основанием для отказа от назначения противовирусной терапии. Диагностическое тестирование ни при каких обстоятельствах не должно задерживать практические меры инфекционного контроля или начало противовирусного лечения, если на основании клинических и эпидемиологических данных предполагается пандемический грипп, вызванный вирусом A/H1N1.

Лечение

Кислородотерапия

Главной задачей лечения ОДН является обеспечение нормальной оксигенации организма, так как выраженная гипоксия оказывает потенциально летальные эффекты. Назначение кислорода является одним из основных направлений терапии ОДН.

У госпитализированных пациентов с ПГ необходимо контролировать SaO_2 с помощью пульсоксиметра. Показаниями к кислородотерапии служит PaO_2 <60 мм рт. ст. или SaO_2 <90% (при дыхании воздухом). Считается оптимальным поддержание SaO_2 в пределах 88–95% или PaO_2 в пределах 55–80 мм рт. ст.

При тяжелой гипоксемии и потребности в FiO_2 более 50% наиболее эффективным методом доставки кислорода является маска с расходным мешком (нереверсивная маска).

Не все случаи гипоксемии поддаются коррекции с помощью кислородотерапии. Самую сложную ситуацию представляют те случаи гипоксемии, когда основной причиной служит шунт справа налево (как у больных с ОРДС или пневмонией). Если фракция шунта превышает 20%, то гипоксемия сохраняется, несмотря на назначение 100% кислорода, и терапией выбора для таких больных является респираторная поддержка (вентиляция легких). Если достижение целевых значений параметров оксигенации сопровождается нарастанием респираторного ацидоза и выраженной работой дыхания, то также следует рассмотреть вопрос о начале респираторной поддержки. Таким образом, если налицо показания к применению респираторной поддержки, то кислородотерапия не должна использоваться вместо нее.

Респираторная поддержка

Подавляющее большинство пациентов с ОДН, вызванной ПГ, нуждаются в проведении интубации трахеи и ИВЛ. Задачами респираторной поддержки являются коррекция нарушений газообмена (достижение PaO_2 в пределах 55–80 мм рт. ст. и SaO_2 88–95%) и оптимизация рекрутирования альвеол. При этом следует минимизировать риск баротравмы, стремиться к раннему отлучению больного от респиратора и проводить мероприятия, направленные на ограничение риска распространения вируса от больного к персоналу и другим пациентам.

Во время пандемии гриппа A/H1N1 в 2009–2010 годах был накоплен опыт применения протективной вентиляции легких с использованием малых дыхательных объемов (V_T) и подхода "открытого легкого" – данная стратегия была выбрана для профилактики вентилятор-индуцированного повреждения легких. В Канаде и США 68–80% больных получали респираторную поддержку в режимах pressure control или assist-control с целевым V_T 6 мл/кг и давлением плато <35 см вод. ст. Некоторые больные из-за крайне выраженной гипоксемии или ацидоза получали респираторную поддержку с более высокими V_T – до 9 мл/кг (увеличение V_T приводит к повышению среднего давления в дыхательных путях и улучшению оксигенации). Баротравма (пневмомедиастинум или пневмоторакс) была отмечена у 10% больных, получавших респираторную поддержку, чаще всего при высоких V_T. Лишь у нескольких больных баротравма привела к ухудшению гемодинамики.

У больных ОРДС, вызванным ПВГ, для достижения адекватной оксигенации (SaO_2 >88–90%) часто использовались высокие уровни PEEP (16–30 см вод. ст.). Однако многие больные с двусторонними инфильтратами и тяжелой гипоксемией были рефрактерны даже к высоким уров-

ням PEEP. Также было отмечено, что при улучшении состояния больных и в начале отлучения от респиратора оксигенация артериальной крови зависела от небольших изменений PEEP, а процесс отлучения нередко затягивался на длительное время.

Ниже приведены рекомендации по респираторной поддержке при ОРДС, вызванном ПВГ A/H1N1.

Респиратор. Следует использовать современные респираторы для интенсивной терапии, которые позволяют автоматически компенсировать объем вследствие компрессии газа в контуре, отображать на экране кривые давление/время и поток/время, мониторировать давление плато и измерять "внутреннее" (или общее) PEEP.

Режимы вентиляции. Так как ни один режим респираторной поддержки не продемонстрировал свое преимущество при ОРДС, рекомендован выбор контролируемой по объему вентиляции, вспомогательно-контролируемый режим. Данный режим – наиболее распространенный в современных ОРИТ и наиболее простой. Рекомендуется выбирать постоянный инспираторный поток (прямоугольный профиль) 50–60 л/мин с использованием инспираторной паузы 0,2–0,3 с (для мониторинга давления плато).

Дыхательный объем. Рекомендовано использование V_T, равного 6 мл/кг должной массы тела. Должная масса тела рассчитывается по формуле: X + 0,91 × (рост, см – 152,4); где для женщин X = 45,5, для мужчин X = 50. Также можно определять V_T в зависимости от пола и роста больного (табл. 4).

Частота дыхания. Используют частоту дыхания 20–35 в 1 мин, которая регулируется для достижения такого парциального давления углекислого газа, при котором pH находится в диапазоне 7,30–7,45. Изначально выбирается частота дыхания, позволяющая добиться той же минутной вентиляции, что и до перевода больного на протективную вентиляцию (с V_T 6 мл/кг).

PEEP. Рекомендован выбор такого уровня PEEP, чтобы добиться давления плато в диапазоне 28–30 см вод. ст., при этом общее PEEP должно быть в диапазоне 5–20 см вод. ст. Изначально PEEP выставляется на 8–10 см вод. ст., затем повышается на 2 см вод. ст. каждые 3–5 мин для достижения нужного давления плато. При использовании V_T 6 мл/кг такой уровень PEEP обычно не вызывает нарушений гемодинамики. В случае возникновения артериальной гипотензии при повышении PEEP следует отложить его увеличение до восполнения объема циркулирующей жидкости.

FiO_2. Рекомендовано использование FiO_2 30–100%, которая регулируется для достижения PaO_2 в пределах 55–80 мм рт. ст. и SaO_2 88–95%.

Седация и миорелаксация. При тяжелых формах ОРДС в течение первых 24–48 ч рекомендована глубокая седация и начальная миорелаксация больного. Затем седацию адаптируют для достижения частоты дыхания ⩽35 в 1 мин и хорошей синхронизации больного с респиратором.

Маневры рекрутирования не могут быть рекомендованы для всех больных ОРДС, а используются при развитии тяжелой десатурации во время случайного отсоединения контура от респиратора или аспирации секрета. Так как проведение данной процедуры может осложниться гемодинамическими нарушениями и баротравмой, ее должен проводить только врач, тщательно контролируя состояние больного. Для этого в течение 40 с устанавливают постоянное давление в дыхательных путях 40 см вод. ст. или транзиторно повышают PEEP (для достижения давления плато 40 см вод. ст.).

Таблица 4. Определение V_T (мл) в зависимости от пола и роста больного

Пол	Рост, см										
	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200
Женщины	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535
Мужчины	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535	560

Трахеальная аспирация. Для предотвращения дерекрутирования и десатурации рекомендовано проведение аспирации трахеобронхиального секрета без отсоединения контура от респиратора. Для защиты медицинского персонала следует использовать закрытые системы аспирации.

Увлажнение вдыхаемой смеси. Методом выбора служит тепловлагообменник, а при развитии респираторного ацидоза его необходимо заменить на увлажнитель-подогреватель (для уменьшения инструментального "мертвого" пространства).

Фильтрация выдыхаемой смеси. Фильтр между экспираторным контуром и экспираторным блоком респиратора позволяет защитить окружающую среду от вирусной контаминации. Фильтр обязательно необходим, если используется увлажнитель-подогреватель. Установка фильтра в экспираторный контур позволяет избежать контаминации окружающей среды независимо от способа увлажнения. В случае использования увлажнителя-подогревателя фильтр следует менять регулярно, так как происходит его заполнение влагой.

Прональная позиция. Используется сеансами по 6–18 ч, ее эффективность оценивают по PaO_2 через 1 и 4 ч. Во время смены позиции необходимо фиксировать интубационную трубку и катетеры. Положение головы и рук изменяют каждый час, особое внимание надо обращать на профилактику пролежней.

Ингаляционный оксид азота. Газ подают в инспираторный контур, начальная доза составляет 5 ppm. Ежедневно делают попытки снижения дозы (до 2,5; 1 и 0,5 ppm).

Отлучение от респиратора. Рекомендовано ежедневное проведение сеанса спонтанной вентиляции у больных, способных выполнять простые команды, у которых отсутствует потребность в вазопрессорах и седация. Используется режим поддержки давлением (7 см вод. ст.), PEEP равно нулю, FiO_2 21–40%. Максимальная продолжительность сеанса 2 ч, при плохой переносимости необходимо его немедленно прекратить. При хорошей переносимости сеанса спонтанной вентиляции больному показана экстубация.

Неинвазивная вентиляция легких

Неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), т.е. вентиляционное пособие без установки интубационной или трахеостомической трубки, позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений ИВЛ, обеспечивая эффективное восстановление газообмена и разгрузку дыхательной мускулатуры у больных с ОДН. Для проведения НВЛ необходим строгий отбор больных ОРДС, главными критериями которого являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика.

Хотя НВЛ может успешно применяться у небольшой группы больных ОРДС, существуют опасения относительно возможности ее использования у больных ПГ A/H1N1. При НВЛ из контура респиратора в окружающую среду от больного может поступать аэрозоль, содержащий вирус гриппа, что является прямой угрозой заражения медицинского персонала. При проведении НВЛ аэрозоль, содержащий частицы влаги, распространяется на расстояние до 0,5 м от респиратора. По опыту ведения больных с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС) НВЛ служила фактором риска передачи вирусной инфекции медицинскому персоналу. Поэтому в некоторых центрах, где было невозможно создать отрицательное давление в помещении, НВЛ не использовалась у больных ПГ A/H1N1.

Кроме того, использование НВЛ у больных ПГ с гипоксемической ОДН часто было неэффективным. В двух исследованиях, проведенных в Канаде и США, около 30% больных исходно получали НВЛ, однако затем из-за прогрессирующего течения ОДН 85% больных потребовалась интубация трахеи и ИВЛ. После такого отрицательного опыта в этих центрах стали придерживаться тактики ранней интубации: ее проводили, не дожидаясь, пока состояние больного ухудшится настолько, что потребуется экстренная интубация.

В некоторых центрах НВЛ использовалась только для отлучения больного от респиратора после длительной (до нескольких недель) ИВЛ.

Причиной неудач НВЛ в период пандемии гриппа явилось наличие у пациентов тяжелой и быстро прогрессирующей гипоксемической ОДН без признаков гиперкапнии (НВЛ менее эффективна при “чистой” гипоксемической ОДН, чем при гиперкапнической ОДН). Кроме того, разрешение пневмонии и ОРДС, вызванных ПВГ, происходило довольно медленно, и поэтому использование НВЛ было малоэффективным.

Однако у ряда больных НВЛ все-таки была эффективной. По данным аргентинских исследователей, НВЛ проводилась у 19% из 337 больных, получавших респираторную поддержку по поводу тяжелого ПГ A/H1N1, и была ассоциирована с улучшением прогноза (возможно, благодаря тому, что использовалась при более легком состоянии). Безусловно, эффективность НВЛ зависит и от опыта врачей: в центрах, где накоплен большой опыт применения НВЛ, была продемонстрирована ее высокая эффективность даже у больных с тяжелой ОДН, вызванной ПВГ A/H1N1.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы ИВЛ у больных с пневмонией/ОРДС, вызванными вирусом гриппа A/H1N1, т.е. при тяжелой гипоксемической ОДН. **Неинвазивная вентиляция легких может применяться при ПГ**:

- для предотвращения дальнейшего ухудшения и потребности в интубации у пациентов с гиперкапнической ОДН средней и легкой степени тяжести, которая возникла вследствие обострения хронических легочных заболеваний на фоне ПВГ (при отсутствии пневмонии, рефрактерной гипоксемии и полиорганной недостаточности);
- для предотвращения дальнейшего ухудшения и потребности в интубации у пациентов с ОДН и/или дистрессом вследствие кардиогенного отека легких (при отсутствии пневмонии, рефрактерной гипоксемии и полиорганной недостаточности);
- для предотвращения ОДН после экстубации у пациентов с ОРДС, вторичным по отношению к инфекции ПВГ (преимущественно в тех случаях, когда инфекция ПВГ уже ликвидирована).

Экстракорпоральная мембранная оксигенация

При крайне тяжелых случаях ОРДС может потребоваться проведение **экстракорпоральной мембранной оксигенации** (ЭКМО). Быстрота прогрессирования ОРДС у больных с ПГ A/H1N1 диктует необходимость осуществить заблаговременный контакт с центром, располагающим возможностями проведения ЭКМО.

Потенциальные показания к ЭКМО:

- рефрактерная гипоксемия (PaO_2/FiO_2 <50 мм рт. ст.), персистирующая, несмотря на ИВЛ с FiO_2 >80%, PEEP ⩽20 см вод. ст. при давлении плато 32 см вод. ст. в сочетании с прональной позицией;
- давление плато ⩾35 см вод. ст., несмотря на снижение PEEP до 5 см вод. ст. и снижение V_T до минимального значения (4 мл/кг) и pH ⩾7,15.

В Австралии и Новой Зеландии примерно 12% больных, получавших ИВЛ, также назначали ЭКМО, при этом выживаемость значительно повышалась и достигала 70%.

Противовирусная терапия

Противовирусная терапия у больных ПГ A/H1N1 должна быть начата как можно раньше, особенно у пациентов с высоким риском осложнений. Как показали ранее проведенные исследования, наибольший эффект противовирусной терапии достигается при ее назначении в первые 48 ч от момента появления симптомов гриппа. К сожалению, во время пандемии 2009–2010 годов большинство больных ПГ A/H1N1 получали терапию с 3–8-го дня после начала заболевания. Впрочем, новые данные показывают, что назначение осельтамивира госпитализированным больным ПГ даже позднее 48 ч от появления первых симптомов также позволяет уменьшить летальность. Таким образом, даже если больной уже не находится в идеальном

терапевтическом окне для противовирусной терапии, это не должно служить причиной для ее неназначения.

Оба ингибитора нейраминидазы – осельтамивир и занамивир – высокоактивны по отношению к ПВГ A/H1N1. Рекомендуемый режим приема **осельтамивира** – по 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. При снижении клиренса креатинина необходима коррекция дозы (но у больных, находящихся на вено-венозном гемодиализе, изменения доз не требуется). В рекомендациях Всемирной организации здравоохранения по ведению больных ПГ A/H1N1 2009 рекомендовано использование более высоких доз осельтамивира (150 мг дважды в сутки) и более длительный срок терапии у больных с тяжелыми формами гриппа или при клиническом ухудшении. Действительно, так как репликация вируса гриппа у госпитализированных больных часто длится довольно долго (до 2 нед), то и противовирусная терапия должна продолжаться дольше.

В некоторых странах отмечены единичные случаи появления штаммов ПВГ, резистентных к осельтамивиру. Во всех случаях резистентности вируса выявлена одна и та же мутация – H275Y. Подозрение на развитие резистентности должны вызывать те случаи, когда у больных на фоне проводимой противовирусной терапии нет клинического улучшения и продолжается репликация вируса. Иммунодефицит и предварительный прием осельтамивира (например, с профилактической целью) являются факторами риска развития резистентности ПВГ к осельтамивиру. При развитии резистентности вируса к осельтамивиру препаратом выбора является занамивир.

Занамивир вводится в основном с помощью порошкового ингалятора и, следовательно, может применяться только у больных со спонтанным дыханием. При использовании занамивира описаны случаи развития бронхоспазма, особенно у больных с хроническими заболеваниями легких (бронхиальная астма, ХОБЛ), но риск этого нежелательного явления может быть снижен с помощью предварительной ингаляции бронхолитика. В некоторых странах доступна форма занамивира для внутривенного введения. В ряде стран в период пандемии гриппа A/H1N1 использовался новый ингибитор нейраминидазы для внутривенного введения – перамивир.

Адамантаны (амантадин и римантадин) не обладают активностью против вируса гриппа A/H1N1 2009. Однако они могут быть эффективны при сезонном гриппе, поэтому некоторые эксперты рекомендуют сочетание адамантанов и осельтамивира при вирусной пневмонии в тех регионах, где одновременно циркулируют сезонные штаммы вируса гриппа.

Антибактериальная терапия

При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии следует проводить антибактериальную терапию в соответствии с рекомендациями по ведению больных внебольничной пневмонией. При сезонном гриппе и в периоды предыдущих пандемий гриппа существует повышенный риск развития инфекций, вызванных Staphylococcus aureus (иногда устойчивыми к метициллину). Они могут протекать в тяжелой форме, носить быстро прогрессирующий характер и приводить к некрозам. При выборе антибиотика у пациентов с ПГ, у которых заподозрена бактериальная инфекция, необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований.

Глюкокортикостероиды

Так называемые стрессовые (малые–средние) дозы **глюкокортикостероидов** (ГКС) могут быть эффективны у больных с рефрактерным септическим шоком и с ранней фазой ОРДС. При тяжелых формах ПГ A/H1N1 роль ГКС не совсем ясна. С одной стороны, ГКС уменьшают выраженность воспалительного ответа – так называемый “цитокиновый шторм”, который, возможно, и ведет к высокой летальности от ПГ у молодых, исходно здоровых пациентов с сильной иммунной системой. С другой стороны, раннее использование ГКС приводило к удлинению периода репликации вируса при ТОРС и гриппе A/H3N2. Кроме того, беспокойство вызывает высокий риск развития серьезных нежелательных явлений при использовании ГКС у больных с вирусными инфекциями. При ТОРС продолжительное назначение системных ГКС приводило к развитию диссеминированного аспергиллеза и остеонекроза. Во время эпидемии ТОРС назначение ГКС больным в ОРИТ приводило к повышению частоты выделения метициллинрезистентных Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas и Candida. Частота развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных ТОРС была достаточно высока – 36,5 эпизода на 1000 дней ИВЛ, и в 47% всех случаев основным возбудителем был метициллинрезистентный S. aureus.

Относительно недавно были получены первые обнадеживающие данные об эффективности ГКС у больных тяжелыми формами ПГ A/H1N1, находящихся в ОРИТ. В дополнение к терапии осельтамивиром, антибиотиками и вазопрессорами 13 больных с ПГ и тяжелым сепсисом, которым по поводу выраженной ОДН проводилась ИВЛ, получали внутривенно метилпреднизолон (1 мг/кг/сут) или гидрокортизон (300 мг/сут) в среднем на протяжении 3 нед. К 7-му дню терапии было отмечено значительное улучшение функции легких и других органов у 12 из 13 пациентов. Летальность в течение 2 мес составила 15%. У 5 больных (все без анамнеза сахарного диабета) развилась гипергликемия, потребовавшая назначения инсулина. Не было отмечено таких осложнений, как желудочно-кишечные кровотечения или мышечная слабость. Таким образом, у больных с тяжелыми формами гриппа A/H1N1 возможно использование ГКС при условии тщательного контроля потенциальных осложнений.

N-ацетилцистеин

Одним из важных звеньев патогенеза ОРДС является оксидативное повреждение структур легких – свободные радикалы оказывают повреждающее действие на белки,

липиды и нуклеиновые кислоты. Антиоксидантная защита у больных ОРДС также нарушена: в частности, значительно снижается концентрация глутатиона (одного из главных антиоксидантов) в жидкости бронхоальвеолярного лаважа.

N-ацетилцистеин является антиоксидантом, способным увеличивать эндогенный пул глутатиона. В ряде рандомизированных клинических исследований было показано, что назначение больным ОРДС высоких доз N-ацетилцистеина (40–150 мг/кг/сут) ускоряет разрешение ОРДС, повышает индекс оксигенации, улучшает комплайнс легких, повышает сердечный выброс и уменьшает длительность ИВЛ.

Избыточная продукция свободных радикалов вносит большой вклад в развитие повреждения легких, вызываемого вирусной инфекцией. При вирусиндуцированном повреждении легких основными продуцентами свободных радикалов служат лейкоциты и клетки эпителия дыхательных путей. Кроме того, у больных гриппом А при развитии ОПЛ обнаруживают повышенные уровни ксантиноксидазы. N-ацетилцистеин оказывает ингибирующее влияние на репликацию высокопатогенного вируса гриппа A/H5N1 и тормозит вирусиндуцированную продукцию воспалительных медиаторов. Таким образом, N-ацетилцистеин может использоваться в качестве дополнительной терапии в крайне тяжелых случаях ПГ A/H1N1.

Заключение

Вирусная пневмония и ОРДС, вызванные вирусом пандемического гриппа A/H1N1 2009, характеризуются высокой летальностью. Быстрое прогрессирование заболевания от начальных симптомов до выраженной ОДН может наблюдаться как у пациентов с сопутствующими респираторными и сердечными заболеваниями, так и у молодых здоровых людей. Особой группой риска являются беременные женщины и лица с ожирением. Наиболее надежным методом актуальной диагностики инфекции ПВГ A/H1N1 является метод ОТ-ПЦР, однако его отрицательный результат не может полностью исключить у больного пневмонию, вызванную ПВГ, и не должен служить основанием для неназначения противовирусной терапии. Для спасения больных с вирусной пневмонией и ОРДС необходимо быстрое начало противовирусной терапии, кислородотерапии и респираторной поддержки, а также назначение антибактериальных препаратов в случае присоединения бактериальной инфекции. В качестве дополнительных средств для терапии осложненных форм гриппа A/H1N1 могут использоваться ГКС и N-ацетилцистеин.

Рекомендуемая литература

Авдеев С.Н. и др. Методические рекомендации по интенсивной терапии больных тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией (методические рекомендации № 37) / Под ред. Е.А. Евдокимова и др. М., 2009.

Алексеев А.М. и др. // Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2009. № 6. С. 35.

Грицан А.И. и др. // Вестн. анестезиол. и реаниматол. 2010. № 6. С. 35.

Чучалин А.Г. и др. // Пульмонология. 2010. № 1. С. 5.

Чучалин А.Г. // Пульмонология. 2009. № 5. С. 5.

Adiguzel N. et al. // Tuberk. Toraks. 2010. V. 58. P. 278.

Agarwal P.P. et al. // Am. J. Roentgenol. 2009. V. 193. P. 1488.

Ajlan A.M. et al. // Am. J. Roentgenol. 2009. V. 193. P. 1494.

ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System // Br. Med. J. 2010. V. 340. P. c1279.

Aviram G. et al. // Radiology. 2001. V. 255. P. 252.

Birnkrant D., Cox E. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 2204.

Butler D. // Nature. 2010. V. 464. P. 1112.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2009. V. 58. P. 749.

Centers for Disease Control and Prevention // Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2009. V. 58. P. 1071.

Chacko J. et al. // Indian J. Crit. Care Med. 2010. V. 14. P. 77.

Cheng V.C. et al. // J. Infect. 2009. V. 59. P. 366.

Davies A. et al. // JAMA. 2009. V. 302. P. 1888.

Denholm J.T. et al. // Med. J. Aust. 2010. V. 192. P. 84.

Dharan N.J. et al. // JAMA. 2009. V. 301. P. 1034.

Djibré M. et al. // Intensive Care Med. 2010. V. 36. P. 373.

Dominguez-Cherit G. et al. // JAMA. 2009. V. 302. P. 1880.

Estenssoro E. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 182. P. 41.

Geiler J. et al. // Biochem. Pharmacol. 2010. V. 79. P. 413.

Gill J.R. et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. 2010. V. 134. P. E1.

Hui D.S. et al. // Chest. 2010. V. 137. P. 916.

Jain S. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 1935.

Jean C. et al. // Clin. Infect. Dis. 2010. V. 50. P. e59.

Kidd M. et al. // Lancet. 2009. V. 374. P. 1036.

Kumar A. et al. // JAMA. 2009. V. 302. P. 1872.

Lai K.Y. et al. // Ann. Intern. Med. 2010. V. 152. P. 687.

Lapinsky S.E. // Crit. Care Med. 2010. V. 38. Suppl. P. e52.

Les experts du réseau de recherche en ventilation artificielle (REVA). Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue lié à la grippe A (H1N1)-2009. Recommandations pour l'assistance respiratoire // http://www.reamondor.aphp.fr/pdf/REVA/REVA_SDRA_H1N1.pdf

Mauad T. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 181. P. 72.

Miller R.R. III et al. // Chest. 2010. V. 137. P. 752.

Morgan O.W. et al. // PLoS ONE. 2010. V. 5. P. e9694.

Murray R.J. et al. // PLoS ONE. 2010. V. 5. № 1. P. e8705.

Napolitano L.M. et al. // Crit. Care Med. 2010. V. 38. Suppl. P. e74.

Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1)Virus Investigation Team; Dawood F.S. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 360. P. 2605.

Park P.K. et al. // http://www.thoracic.org/clinical/critical-care/salvage-therapies-h1n1/pages/ecmo.php

Perez-Padilla R. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 680.

Quispe-Laime A.M. et al. // Intensive Care Med. 2010. V. 36. P. 33.

Ramsey C.D. et al. // Crit. Care Med. 2010. V. 38. Suppl. P. e58.

Rello J. et al. // Crit. Care. 2009. V. 13. P. R148.

Soto-Abraham M.V. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 2001.

Webb S.A. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 1925.

WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance // http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf.

WHO. Human infection with pandemic A (H1N1) 2009 influenza virus: clinical observations in hospitalized patients, Americas, July 2009 update // Weekly Epidemiological Record on Pandemic H1N1 2009. 2009. V. 84. P. 305.

Wright P.F. et al. // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. e112.

Yokoyama T. et al. // J. Intern. Med. 2010. V. 49. P. 427.