

# Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по диагностике и лечению тяжелых форм гриппа

*А.Г.Чучалин, С.Н.Авдеев, А.Л.Черняев, Г.Л.Осипова, М.В.Самсонова*

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

## Резюме

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание с высокой заболеваемостью. Пандемия гриппа 2009 г., известная как "свиной" грипп, была вызвана вирусом А / H1N1 / 09 и имела ряд особенностей, в том числе чаще осложнялась поражением нижних дыхательных путей с развитием прогрессирующей пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у детей и взрослых.

В данных клинических рекомендациях рассматриваются особенности клинического течения пневмонии, развившейся на фоне "свиного" гриппа и тактика ведения таких больных, включая показания для госпитализации в стационар и отделение интенсивной терапии, использование противовирусных препаратов, медикаментозную терапию пневмонии и ОРДС на фоне гриппа, принципы кислородотерапии, вентиляционной поддержки, неизвазивной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации, а также принципы профилактики.

**Ключевые слова:** "свиной" грипп, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, терапия, противовирусные препараты, неизвазивная вентиляция легких, профилактика.

## Federal guidelines on diagnosis and management of severe influenza

*A.G.Chuchalin, S.N.Avdeev, A.L.Chernyaev, G.L.Osipova, M.V.Samsonova on behalf of Russian Respiratory Society*

Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Moscow, Russia

## Summary

Influenza is an acute respiratory viral infection with high morbidity. The 2009 influenza pandemic known as "swine flu" was caused by A / H1N1 / 09 influenza virus and was characterized by several specific features including frequent injury of the lower respiratory tract with development of progressive pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children, young and middle-aged adults.

Clinical course of pneumonia complicating swine flu and management of such patients have been discussed in these guidelines. Admission to a hospital ward and to ICU, antiviral drugs, therapy of pneumonia and ARDS including supplemental oxygen, respiratory support, non-invasive ventilation and extracorporeal membrane oxygenation, and preventive measures were also reviewed.

**Key words:** swine flu, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, therapy, antiviral drugs, non-invasive ventilation, prevention.

## Методология

### Методы, использованные для сбора / селекции доказательств

Поиск в электронных базах данных.

### Описание методов, использованных для сбора / селекции доказательств

Доказательной базой для данных Рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрейновскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 5 лет.

### Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (табл. 1, 2).

### Методы, использованные для анализа доказательств

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

### Методы, использованные для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

### Консультация и экспертная оценка

Последние изменения в настоящих Рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на XXIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (2013). Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте Российского респираторного общества (РРО), для того чтобы лица, не принимавшие участие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании Рекомендаций.

Проект Рекомендаций был также рецензирован независимыми экспертами, прокомментировавшими прежде всего доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе данных Рекомендаций.

Таблица 1

## Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровень доказательств	Описание
1++	Метаанализы высокого качества, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные метаанализы, систематические РКИ или РКИ с низким риском систематических ошибок
1–	Метаанализы систематические или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай–контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай–контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай–контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2–	Исследования случай–контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинно-следственной связи
3	Неаналитические исследования (например, описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Примечание: РКИ – рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Таблица 2

## Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила рекомендаций	Описание
A	По меньшей мере 1 метаанализ, систематический обзор или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции, в которых продемонстрирована устойчивость результатов или Группа доказательств, в которую включены результаты исследований, оцененные как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и в которых продемонстрирована общая устойчивость результатов
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции, в которых продемонстрирована общая устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции, в которых продемонстрирована общая устойчивость результатов или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++
D	Доказательства уровней 3 или 4 или Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+

Примечание: далее в тексте сила рекомендаций и уровень доказательств обозначаются латинскими буквами в круглых скобках.

## Рабочая группа

Для окончательной редакции и контроля качества Рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке Рекомендаций сведен к минимуму.

## Основные рекомендации

Сила рекомендаций (A–D), уровни доказательств (1++, 1+, 1–, 2++, 2+, 2–, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики (*Good Practice Points* – GPPs) приводятся при изложении текста Рекомендаций.

Вирусы гриппа занимают важное место в структуре заболеваемости людей острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), составляющими до 90 % других инфекционных болезней. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире только тяжелые формы гриппа отмечаются в 3–5 млн случаев, а в России гриппом и другими ОРВИ ежегодно заболевают 25–35 млн человек, из них 45–60 % – дети. Экономический ущерб от сезонного эпидемического гриппа в Рос-

сии составляет до 100 млрд руб. в год или ≈ 85 % экономических потерь от инфекционных болезней.

Опыт, приобретенный мировым медицинским сообществом в сезон пандемии гриппа А / Н1N1 / 09, свидетельствует, что 1–10 % всех пациентов нуждались в госпитализации, общая летальность больных составила ≈ 0,5 %. По данным различных источников, в мире зафиксировано 17,4–18,5 тыс. лабораторно подтвержденных летальных случаев от пандемического гриппа А / Н1N1 / 09. В августе 2010 г. генеральный директор ВОЗ М.Чен объявила о завершении пандемии гриппа Н1N1, подчеркнув, что "...имеющиеся фактические данные и опыт, приобретенный во время прошлых пандемий, позволяют предположить, что вирус будет продолжать вызывать тяжелую болезнь в более молодых возрастных группах, по меньшей мере в непосредственный постпандемический период".

## Этиология

Под гриппом понимается острое респираторное вирусное заболевание, этиологически связанное с представителями 3 родов вирусов – *Influenza A virus* (вирусы гриппа А), *Influenza B virus* (вирусы гриппа В)

и *Influenza C virus* (вирусы гриппа С) — из семейства *Orthomyxoviridae*.

На поверхности вириона (вирусной частицы) вируса гриппа А имеются 2 функционально важные молекулы: гемагглютинин (с помощью которого вирион прикрепляется к поверхности клетки-мишени); нейраминидаза (разрушающая клеточный рецептор, что необходимо при почковании дочерних вирионов, а также для исправления ошибок при неправильном связывании с рецептором).

В настоящее время известны 16 типов гемагглютинина (Н1–Н16) и 9 типов нейраминидазы (N1–N9). Комбинация типа гемагглютинина и нейраминидазы (например, H1N1, H3N2, H5N1 и т. п.) называется субтипом: из 144 (16 × 9) теоретически возможных субтипов на сегодняшний день известны ≥ 115.

Природным резервуаром вируса гриппа А являются дикие птицы водно-околоводного экологического комплекса (в первую очередь, речные утки, чайки и крачки), однако вирус способен преодолевать межвидовой барьер, адаптироваться к новым "хозяевам" и длительное время циркулировать в их популяциях. Эпидемическими вариантами вируса гриппа А вызываются ежегодный подъем заболеваемости и 1 раз в 10–50 лет — опасные пандемии.

Вирус гриппа В не вызывает пандемии, однако является возбудителем крупных эпидемических вспышек.

Вирус гриппа С вызывает локальные эпидемические вспышки в детских коллективах. Наиболее тяжело инфекция протекает у детей младшего возраста.

Пандемия гриппа, получившая название "свиной" грипп (2009), была вызвана именно вирусом А / H1N1 / 09, обладающим наибольшим генетическим сходством с вирусом гриппа свиней. "Свиной" грипп — это комбинация генетического материала уже известных штаммов — гриппа свиней, птиц и человека. Происхождение штамма точно неизвестно, а эпидемическое распространение данного вируса среди свиней установить не удалось. Вирусы этого штамма передаются от человека к человеку и вызывают заболевания с симптомами, обычными для гриппа.

### Эпидемиология тяжелых форм гриппа

Одним из наиболее ярких примеров высокой заболеваемости тяжелыми формами гриппа является картина недавней пандемии "свиного" гриппа А / H1N1 / 09. В Российской Федерации в октябре–декабре 2009 г. гриппом и ОРВИ переболели 13,26 млн человек (больше, чем в 2008 г. на 5,82 млн), при этом гриппом — 4,1 % населения. В общей структуре на долю взрослого населения России пришлось 61 % случаев, в возрасте 18–39 лет зарегистрировано 44,2 % всех лабораторно подтвержденных случаев гриппа А / H1N1 / 09. Необходимо отметить, что у ≈ 40 % пациентов, которым потребовалась госпитализация и среди которых отмечены летальные исходы, не было выявлено сопутствующей патологии до момента

заболевания гриппом А / H1N1 / 09. С начала пандемии выделено > 551 тыс. вирусов гриппа, из них 78 % относились к гриппу А / H1N1 / 09.

Таким образом, эпидемический сезон заболеваемости гриппом и ОРВИ (2009) отличался от предыдущих рядом особенностей:

- более раннее начало (сентябрь–октябрь vs декабрь–января в прошлом);
- сочетание заболеваемости сезонным гриппом и пандемией гриппа, вызванного новым, реассортантным вирусом А / H1N1 / 09, содержащим гены "свиного", "птичьего" и "человеческого" вирусов гриппа;
- вовлечение в эпидемический процесс лиц всех возрастных групп, но наиболее часто — детей и лиц молодого возраста;
- более частое поражение нижних дыхательных путей (ДП) с развитием прогрессирующей пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у детей и лиц молодого и среднего возраста.

### Клиническая картина

Инкубационный период при гриппе составляет 2–7 дней.

К критически больным пациентам относятся лица, у которых отмечается быстропрогрессирующее заболевание нижних ДП, пневмония, острая дыхательная недостаточность (ОДН) и ОРДС. Практически во всех странах среди больных гриппом А / H1N1 / 09, госпитализированных в стационар и отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), основной проблемой являлась прогрессирующая ОДН: пневмония была диагностирована у 40–100 %, а ОРДС — у 10–56 % пациентов. Другими серьезными осложнениями гриппа А / H1N1 / 09 были вторичная инвазивная бактериальная инфекция, септический шок, почечная недостаточность, полиорганная недостаточность (ПОН), миокардит, энцефалит и ухудшение имеющихся хронических заболеваний — бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или застойная сердечная недостаточность.

Пневмония может быть частью континуума развития гриппа, т. е. вызваться непосредственно вирусом (первичная или вирусная пневмония) или сочетанной вирусной и бактериальной инфекцией, как правило, через несколько дней после стабилизации острого состояния (вторичная или вирусно-бактериальная пневмония).

Наиболее грозными признаками заболевания тяжелой формой гриппа являются быстрое прогрессирование ОДН и развитие многодолевого поражения легких. У таких больных на момент обращения или поступления в стационар отмечаются выраженная одышка и тяжелая гипоксемия, которые развиваются через 2–5 дней после появления типичных для гриппа симптомов.

При рентгенографии грудной клетки выявляются двусторонние сливные инфильтративные затемнения,

расходящиеся от корней легких, что может симулировать картину кардиогенного отека легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения локализируются в базальных отделах легких. Также может быть установлен и небольшой плевральный или междолевой выпот. Достаточно часто выявляются двусторонние (62 %) и многодолевые (72 %) легочные инфильтраты.

Компьютерная томография (КТ) легких является наиболее чувствительным методом для диагностики вирусной пневмонии. Основными находками при первичной пневмонии, вызванной вирусом гриппа, являются двусторонние инфильтраты в виде матового стекла или консолидации, распространенные преимущественно перибронховаскулярно или субплеврально и расположенные в нижних и средних зонах легких.

При классической вирусно-бактериальной пневмонии интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять несколько суток, в течение этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больного. Рентгенографическая картина легких при вторичной пневмонии может быть представлена комбинацией диффузных инфильтратов с очагами фокальной консолидации.

### Организация оказания помощи больным гриппом

К группе риска тяжелого течения гриппа относятся (В):

- новорожденные и дети младшего возраста, особенно младше 2 лет;
- беременные женщины;
- лица любого возраста с хронической болезнью легких (бронхиальная астма, ХОБЛ);
- лица любого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (например, с застойной сердечной недостаточностью);
- лица с нарушениями обмена веществ (диабет);
- лица с хроническими заболеваниями почек, печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромышечные, нейрокогнитивные нарушения, эпилепсию), гемоглобинопатиями или иммунодефицитами (или по причине первичных иммунодефицитов, таких как ВИЧ-инфекция), либо в связи с вторичными состояниями (прием лекарств, подавляющих иммунитет, или наличие злокачественных образований);
- дети, получающие лечение ацетилсалициловой кислотой по поводу хронических заболеваний;
- лица в возрасте 65 лет и старше;
- лица с морбидным ожирением.

#### Признаки прогрессирования заболевания (С):

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки > 3 дней;
- появление одышки в покое или при физической нагрузке;
- цианоз;

- кровянистая или окрашенная кровью мокрота;
- боли в груди при дыхании и кашле;
- артериальная гипотония;
- изменение психического статуса.

При появлении перечисленных симптомов необходима специфическая противовирусная терапия и направление заболевшего человека в специализированный стационар.

Экстренная госпитализация в стационар показана при наличии следующих признаков (D):

- тахипноэ > 24 в минуту;
- гипоксемия (насыщение крови кислородом – SpO<sub>2</sub> < 95 %);
- наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки.

При госпитализации больного в процессе его первичного обследования в условиях **приемного отделения стационара** необходима комплексная оценка клинических проявлений гриппа, в первую очередь характера поражения органов дыхания, степени компенсации сопутствующих болезней, основных физиологических констант: частоты дыхания (ЧД) и пульса, артериального давления (АД), SpO<sub>2</sub>, диуреза. Обязательно проводится рентгенография (или широкоформатная флюорография) легких, электрокардиография. Осуществляются стандартное лабораторное обследование, взятие материала для специфической диагностики – проведения полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), а также серологические реакции (диагностическое значение имеет нарастание титра антител в ≥ 4 раза).

В процессе лечения необходим регулярный мониторинг основных клинико-лабораторных показателей, т. к. у пациентов с первоначально проявляющимися симптомами неосложненного гриппа заболевание может прогрессировать и в течение 24 ч перейти в более тяжелую форму. Известны случаи молниеносного (в течение 1–8 ч) развития ОДН / ОРДС у пациентов с отсутствием предикторов тяжелого течения гриппа.

Показания для перевода в ОРИТ (В):

- клиническая картина быстро прогрессирующей ОДН (ЧД > 30 в минуту, SpO<sub>2</sub> < 90 %, систолическое АД < 90 мм рт. ст.);
- другая органная недостаточность (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.).

### Медикаментозная терапия

#### Антивирусная терапия

Антивирусными препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы осельтамивир и занамивир (А). В связи с устойчивостью вируса гриппа А / H1N1 / 09 к блокаторам М2-белка применение амантадина и римантадина нецелесообразно (С).

Обычно осельтамивир (Тамифлю®) применяется перорально в капсулах по 75 мг или в виде суспензии, приготавливаемой из порошка 12 мг / мл *ex tempore*.

Занамивир (Реленза®) применяется у взрослых и детей старше 5 лет в следующем режиме: 2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней. Занамивир может использоваться в случаях резистентности вируса А / H1N1 / 09 к осельтамивиру (D). Согласно информации ВОЗ (2009), изучается эффективность внутривенного применения занамивира и альтернативных противовирусных препаратов (перамивир, рибавирин) в случаях резистентности вируса А / H1N1 / 09 к осельтамивиру. Занамивир является также препаратом первого выбора у беременных женщин (D).

Отечественный препарат имидазолилэтанамидпентадидовой кислоты (Ингавирин®) является новым оригинальным отечественным противовирусным препаратом, эффективность которого в клинических исследованиях доказана специалистами ведущих научных центров России (D). Обычно применяется перорально однократно в дозе 90 мг в сутки.

Следует отметить, что максимальный лечебный эффект от применения этих препаратов отмечен только при начале лечения в первые 2 дня болезни.

У больных тяжелыми формами пандемического гриппа А / H1N1 / 09 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 2 раза в день) и удлинение курса лечения до 7–10 дней (D).

По опыту применения противовирусных препаратов ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, установлено, что осельтамивир при тяжелом течении гриппа назначается в дозе 150 мг 2 раза в сутки, Ингавирин® – 90 мг, эффективность оценивается в ближайшие 4–6 ч. Если в этот период не произошло снижения температуры и уменьшения общих интоксикационных проявлений, то назначается повторная доза, т. е. проводится режим индивидуального титрования дозы. Таким образом, суточная доза Ингавирина® может составить до 3–4 капсул в день. Если в течение 24 ч не удалось добиться изменения самочувствия больных, необходимо провести ревизию диагноза и возможно назначение двойной антивирусной терапии: Ингавирин® (180 мг в сутки) + Тамифлю® (150–300 мг в сутки) (табл. 3).

**Таблица 3**  
**Лечение взрослых пациентов с тяжелыми и осложненными формами гриппа**

Препарат	Схема назначения
Осельтамивир (Тамифлю®)	150 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг)
Занамивир (Реленза®)	2 ингаляции по 5 мг 2 раза в день в течение 5 дней (только у спонтанно дышащих пациентов!)
Осельтамивир (Тамифлю®) в комбинации с имидазолилэтанамидпентадидовой кислотой (Ингавирин®)	150 мг 2 раза в сутки в течение 5–10 дней (суточная доза 300 мг) 180 мг 1 раз в сутки в течение 5–10 дней

## Антибактериальная терапия

При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми Рекомендациями по ведению больных внебольничной пневмонией (С). При вирусной инфекции сезонным гриппом и предыдущих пандемиях гриппа продемонстрирован повышенный риск развития бактериальных инфекций *Staphylococcus aureus*, которые могут протекать в тяжелой форме, носить быстро прогрессирующий характер, вызывать некроз и в некоторых случаях вызываться штаммами, устойчивыми к метициллину. В случае использования антибактериальных препаратов при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом, по возможности, необходимо руководствоваться результатами микробиологических исследований.

## Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные препараты

Так называемые стрессовые (или малые / средние) дозы глюкокортикостероидов (ГКС) могут быть эффективны у пациентов с рефрактерным септическим шоком и ранней фазой ОРДС (В). Положительная роль ГКС при тяжелых формах вирусной инфекции А / H1N1 / 09 без рефрактерного сепсиса / раннего ОРДС не подтверждена опытом сезона эпидемии 2009–2010 гг.

При гриппе следует избегать назначения салицилатов (ацетилсалициловой кислоты и продуктов, содержащих ацетилсалициловую кислоту) детям и лицам моложе 18 лет вследствие риска развития синдрома Рейе. Предпочтительно применение парацетамола или ацетаминофена *per os* или в виде свечей.

## N-ацетилцистеин

Одним из важных звеньев патогенеза ОРДС, в т. ч. и вследствие тяжелого гриппа, является оксидативное повреждение структур легких, т. е. повреждение, вызываемое активными формами кислорода (свободными радикалами). Одним из немногих лекарственных препаратов, при помощи которых увеличивается эндогенный пул глутатиона (GSH), является N-ацетилцистеин (NAC). В ряде рандомизированных клинических исследований показано, что при назначении пациентам с ОРДС высоких доз NAC (40–150 мг / кг массы тела в сутки) ускоряется разрешение ОРДС, повышается индекс оксигенации и уменьшается длительность респираторной поддержки (С).

## Кислородотерапия

Основной задачей лечения ОДН является обеспечение нормальной оксигенации организма, т. к. при выраженной гипоксии потенциально возможен летальный исход.

Согласно Рекомендациям ВОЗ (2009), "в ходе приема ... и на регулярной основе во время последующего лечения госпитализированных пациентов

необходимо по возможности контролировать  $SpO_2$  с помощью пульсоксиметра. В целях устранения гипоксемии следует производить терапию кислородом" (D). Показаниями к кислородотерапии является значение напряжения кислорода в артериальной крови ( $PaO_2$ ) < 60 мм рт. ст. или  $Sa(p)O_2$  < 90 % (величина содержания кислорода во вдыхаемой смеси –  $FiO_2 = 0,21$ , т. е. при дыхании воздухом). Считается оптимальным поддержание  $Sa(p)O_2$  в пределах 88–95 % или  $PaO_2$  – 55–80 мм рт. ст. В некоторых клинических ситуациях, например, во время беременности, целевой уровень  $Sa(p)O_2$  может быть повышен до 92–95 %. При проведении кислородотерапии, кроме определения показателей  $Sa(p)O_2$  и  $PaO_2$ , желательны также исследовать показатели напряжения углекислоты в артериальной крови ( $PaCO_2$ ) и pH.

После изменения режима кислородотерапии стабильные значения газов крови устанавливаются только через 10–20 мин, поэтому более раннее определение газового состава крови не имеет значения.

## Респираторная поддержка

Подавляющее большинство пациентов с ОДН нуждаются в проведении интубации трахеи и искус-

ственной вентиляции легких (ИВЛ) (А). Задачи респираторной поддержки больных с ОДН, вызванной гриппом:

- коррекция нарушений газообмена (достижение  $PaO_2$  в пределах 55–80 мм рт. ст.,  $Sa(p)O_2$  – 88–95 %);
- минимизация риска развития баро- и волюмотравмы;
- оптимизация рекрутирования альвеол;
- раннее отлучение больного от респиратора;
- проведение комплекса специальных мероприятий по ограничению риска распространения вируса от больного к персоналу и другим больным.

Во время пандемии вируса гриппа А / H1N1 / 09 накоплен опыт применения протективной вентиляции легких с использованием малых дыхательных объемов ( $V_T$ ) и подхода "открытого легкого". Данная стратегия выбрана для профилактики вентилятор-индуцированного повреждения легких (А). Так, среди когорты больных, описанных в Канаде и США, 68–80 % получали респираторную поддержку в режимах *pressure control* или *assist-control* с целевым  $V_T \approx 6$  мл / кг и давления плато ( $P_{plat}$ ) < 30–35 см вод. ст.

Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа, представлены в табл. 4.

Таблица 4  
Принципы респираторной поддержки при ОРДС, вызванном вирусом гриппа

Респиратор	Респиратор для проведения респираторной поддержки больным с ОРДС, вызванном гриппом А / H1N1 / 09, должен удовлетворять следующим условиям: <ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие современного респиратора для интенсивной терапии</li> <li>• автоматическая компенсация объема вследствие компрессии газа в контуре (или измерение в Y-трубке)</li> <li>• наличие экрана для контроля кривых "давление / время" и "поток / время"</li> <li>• мониторинг <math>P_{plat}</math></li> <li>• измерение общего или внутреннего РЕЕР (<math>PEEP_{tot} = PEEP + PEEP_i</math>)</li> <li>• для транспортировки больных внутри стационара рекомендуется использование транспортных респираторов последнего поколения, позволяющих проводить точную настройку РЕЕР, <math>V_T</math> и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (<math>FiO_2</math>), оснащенных системами мониторинга, близкими к таковым у реанимационных респираторов</li> </ul>
Режимы вентиляции	Ни одним режимом респираторной поддержки не продемонстрировано преимущество при ОРДС, поэтому рекомендуется выбор вентиляции, контролируемой по объему, вспомогательно-контролируемый режим – наиболее простой и распространенный в современных ОРТ. Также рекомендуются выбор постоянного инспираторного потока (прямоугольный профиль) 50–60 л / мин и использование инспираторной паузы 0,2–0,3 с (для возможности проведения мониторинга $P_{plat}$ )
Дыхательный объем	Рекомендуется использование дыхательного объема (табл. 5) 6 мл / кг массы тела <sub>долж.</sub> , рассчитываемой по формуле: $X + 0,91$ (рост, см – 152,4), где: $X = 45,5$ – для женщин; 50 – для мужчин
ЧД	Рекомендуется использование ЧД 20–35 в минуту, которая регулируется для достижения $PaCO_2$ , при котором pH находится в диапазоне 7,30–7,45. Изначально выбирается ЧД, позволяющая добиться той же минутной вентиляции, что и до перевода больного на протективную вентиляцию (с $V_T$ 6 мл / кг)
РЕЕР	Рекомендуется выбор уровня РЕЕР, позволяющего добиться $P_{plat}$ 28–30 см вод. ст., при этом общее РЕЕР ( $PEEP + PEEP_i$ ) не должно быть > 20 см вод. ст. и не < 5 см вод. ст., т. е. РЕЕР должно быть в диапазоне 5–20 см вод. ст. Изначально РЕЕР выставляется на 8–10 см вод. ст., затем повышается на 2 см вод. ст. каждые 3–5 мин для достижения нужного $P_{plat}$ (28–30 см вод. ст.) При использовании $V_T$ 6 мл / кг такой уровень РЕЕР обычно не вызывает нарушения гемодинамики. При возникновении артериальной гипотензии во время повышения уровня РЕЕР рекомендуется временная отсрочка повышения РЕЕР до восполнения объема циркулирующей жидкости
$FiO_2$	Рекомендуется использование показателей $FiO_2$ 30–100 %, регулируемых для достижения показателей оксигенации: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 88 % <math>\leq SpO_2 \leq 95</math> %</li> <li>• 55 мм рт. ст. <math>\leq PaO_2 \leq 80</math> мм рт. ст.</li> </ul>
Седация / миорелаксация	При тяжелых формах ОРДС в течение первых 24–48 ч рекомендуется глубокая седация и начальная миорелаксация больного. Затем необходима адаптация седации для достижения ЧД $\leq 35$ в минуту, хорошей синхронизации больного с респиратором
Маневры рекрутирования	Маневры рекрутирования не могут быть рекомендованы для всех пациентов с ОРДС (рекомендуются при развитии тяжелой десатурации во время случайного отсоединения контура от респиратора или аспирации секрета). Маневры рекрутирования должны проводиться врачом (не медсестрой!) под тщательным клиническим контролем параметров больного, т. к. проведение данной процедуры может осложниться гемодинамическими нарушениями и баротравмой. Методика проведения маневра: CPAP = 40 см вод. ст. в течение 40 с или транзитное повышение РЕЕР (для достижения $P_{plat} = 40$ см вод. ст.)

Трахеальная аспирация	Для предотвращения дерекрутирования и десатурации рекомендуется проведение аспирации трахеобронхиального секрета без отсоединения контура от респиратора. Для защиты медицинского персонала рекомендуется использовать закрытую систему аспирации
Увлажнение вдыхаемой смеси	Метод выбора кондиционирования воздушной смеси в данной ситуации – тепло-, влагообменник, который при развитии респираторного ацидоза заменяется 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 абсолютно необходим при использовании увлажнителя-подогревателя. Установка фильтра в экспираторный контур позволяет избежать контаминации окружающей среды независимо от способа увлажнения. В случае использования увлажнителя / подогревателя данный фильтр должен меняться регулярно, т. к. он заполняется влагой
Прональная позиция	Сеансы 6–18 ч Оценка эффективности: РаО <sub>2</sub> через 1 и 4 ч Фиксация интубационной трубки и катетеров во время смены позиции Профилактика пролежней (+++) Изменение положения головы и рук 1 раз в час
Ингаляционный NO	Начальная доза: 5 ppm Подача газа в инспираторный контур Использование привычных систем доставки для отделения Оптимально – синхронизация с инсуффляцией (OptiNO®) Ежедневные попытки снижения дозы (2,5; 1,0; 0,5 ppm)
Отлучение от респиратора	Рекомендуется ежедневное проведение сеанса спонтанной вентиляции у больных, соответствующих следующим критериям: <ul style="list-style-type: none"> <li>отсутствие потребности в вазопрессорах</li> <li>отсутствие седации</li> <li>выполнение простых команд</li> <li>рекомендуется проведение сеанса спонтанной вентиляции в следующем режиме: PS = 7 см вод. ст.; PEEP = 0; FiO<sub>2</sub> = 21–40 %. Максимальная продолжительность сеанса – 2 ч, при плохой переносимости спонтанной вентиляции необходимо его немедленно прекратить. При хорошей переносимости сеанса спонтанной вентиляции больному показана экстубация</li> </ul>

Примечание: PEEP – положительное давление в конце выдоха; CPAP (Constant Positive Airway Pressure) – режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением; PS – поддержка давлением.

Таблица 5  
Рекомендуемый V<sub>T</sub> в зависимости от пола пациента и его роста

Показатель	Рекомендуемый V <sub>T</sub> , мл										
	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535
Женщины	260	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535
Мужчины	290	315	340	370	395	425	450	480	505	535	560
Рост, см	150	155	160	165	170	175	180	185	190	195	200

### Неинвазивная вентиляция легких

В отличие от традиционной респираторной поддержки, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), т. е. вентиляционное пособие без постановки искусственных ДП (интубационной или трахеостомической трубок) позволяет избежать развития многих инфекционных и механических осложнений, в то же время обеспечивается эффективное восстановление газообмена и достигается разгрузка дыхательной мускулатуры у пациентов с ОДН. Во время НВЛ взаимосвязь пациент–респиратор осуществляется при помощи носовых или лицевых масок, больной находится в сознании и, как правило, не требуется применения седативных и миорелаксирующих препаратов. Для проведения НВЛ необходим строгий отбор пациентов с ОРДС, главными критериями являются сохранение сознания и кооперативность больного, а также стабильная гемодинамика.

Несмотря на то, что НВЛ может успешно применяться в качестве метода респираторной поддержки у небольшой группы пациентов с ОРДС (С), существуют определенные опасения относительно возможности использования НВЛ у больных гриппом. НВЛ представляет собой респираторную поддержку с утечкой, поэтому из контура респиратора в окружающую

среду от больного может поступать аэрозоль, содержащий вирус гриппа, что является прямой угрозой заражения медицинского персонала.

Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для пациентов с пневмонией / ОРДС, вызванными вирусом гриппа А / H1N1 / 09, т. е. при тяжелой гипоксемической ОДН.

НВЛ может рассматриваться в контексте гриппа для предотвращения:

- дальнейшего ухудшения и потребности в интубации у пациентов с острой гиперкапнической ОДН средней и легкой степени тяжести из-за обострения хронических легочных заболеваний, вторичных по отношению к гриппозной инфекции, при отсутствии пневмонии, рефракторной гипоксемии и ПОН; у инфицированных вирусом гриппа с ОДН и / или дистресс-синдромом вследствие кардиогенного отека легких, при отсутствии пневмонии, рефракторной гипоксемии и ПОН;
- постэкстубационной ОДН у пациентов с ОРДС, вторичным по отношению к гриппозной инфекции, преимущественно в случаях, когда пациент уже больше не заражен.

### Дополнительные методы улучшения оксигенации

Ведение наиболее сложных случаев ОРДС, при которых предложенные методы респираторной поддержки не позволяют добиться необходимых уровней оксигенации или альвеолярной вентиляции или ограничения риска баро- и волюмотравмы, в первую очередь должно быть основано на индивидуальном анализе каждого клинического случая.

В ряде ОРИТ при условии доступности технического оборудования и опыта персонала, кроме респираторной поддержки, у больных гриппом с крайне тяжелой гипоксемией использовались такие методы терапии, как маневры рекрутирования (С), высокочастотная осцилляционная вентиляция (D), экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) (С), ингаляционный оксид азота (D) и прональная позиция (B).

### Экстракорпоральная мембранная оксигенация

ЭКМО проводится в крайне тяжелых случаях ОРДС (С). При быстром прогрессировании ОРДС у больных гриппом следует осуществить заблаговременный контакт с центром, в котором данная технология используется: стационары, в которых есть специалисты, в т. ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО.

Потенциальные показания к проведению ЭКМО:

- рефрактерная гипоксемия:  $PaO_2 / FiO_2 < 50$  мм рт. ст., персистирующая\*;
- несмотря на  $FiO_2 > 80\%$  + РЕЕР ( $\geq 20$  см вод. ст.) при  $P_{plat} = 32$  см вод. ст. + прональная позиция  $\pm$  ингаляционный NO;
- $P_{plat} \geq 35$  см вод. ст.;
- несмотря на снижение РЕЕР до 5 см вод. ст. и снижение  $V_T$  до минимального значения (4 мл / кг) и  $pH \geq 7,15$ .

Противопоказания к ЭКМО:

- тяжелые сопутствующие заболевания с предсказанной продолжительностью жизни больного  $\leq 5$  лет;
- ПОН по Упрощенной шкале оценки острых функциональных изменений (*Simplified Acute Physiology Score – SAPS II*)  $> 90$  баллов или по шкале полиорганной дисфункции (*Sequential Organ Failure Assessment – SOFA*)  $> 15$  баллов;
- немедикаментозная кома (вследствие инсульта);
- решение об ограничении терапии;

\* Характер персистирования зависит от динамики процесса (несколько часов для быстро прогрессирующих состояний и  $\leq 48$  ч – в случае стабилизации).

- техническая невозможность венозного или артериального доступа;
- индекс массы тела  $> 40$  кг / м<sup>2</sup>.

### Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях при оказании помощи пациентам с подтвержденным или подозреваемым гриппом

**В настоящее время перед медицинскими учреждениями стоит задача оказания помощи пациентам, инфицированным гриппом. Для минимизации передачи инфекции работникам здравоохранения, пациентам и посетителям крайне важно, чтобы работники здравоохранения соблюдали надлежащие меры предосторожности в области инфекционного контроля во время ухода за пациентами с гриппоподобными симптомами, особенно в районах, пораженных вспышками гриппа.**

Передача вируса гриппа от человека к человеку происходит в основном воздушно-капельным путем. Поэтому в области инфекционного контроля по отношению к пациентам с подозреваемым или подтвержденным гриппом и гриппоподобными симптомами должны быть предприняты меры предосторожности, направленные в первую очередь на борьбу против распространения капель из ДП (С):

- использование медицинской или хирургической маски;
- особая гигиена рук;
- обеспечение помещения и средств гигиены рук;
- использование халата и чистых перчаток.

Процедуры, при которых образуются аэрозоли (например, удаление жидкости из ДП, интубация, реанимация, бронхоскопия, аутопсия), связаны с повышенным риском передачи инфекции, поэтому в области инфекционного контроля должны использоваться:

- респиратор для защиты от попадания частиц (например, EU FFP2, US NIOSH-certified N95);
- средства для защиты глаз (очки);
- чистый нестерильный халат с длинными рукавами;
- перчатки (для некоторых процедур – стерильные).

### Ключевые положения клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа

Особенности клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа приведены в табл. 6.

**Таблица 6**  
**Краткое описание клинического ведения пациентов с тяжелыми формами гриппа**

Сила рекомендаций	Методы	Стратегия
<b>A</b>	Противовирусная терапия	Если показано лечение, рекомендуется раннее его начало с применением осельтамивира и занамивира. Продленное лечение осельтамивиром (по меньшей мере в течение 10 дней) и увеличенные дозы (до 150 мг 2 раза в день для взрослых) предусматриваются в тяжелых случаях. При отсутствии ответа на первичную терапию возможно назначение двойной противовирусной терапии: Ингавирин® + осельтамивир
<b>C</b>	Антибактериальные препараты	При подозрении на развитие вирусно-бактериальной пневмонии антибактериальная терапия должна проводиться в соответствии с принятыми рекомендациями по ведению больных внебольничной пневмонией. В случае использования антибактериальных препаратов при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию у пациентов с гриппом следует, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований

<b>B</b>	<b>ГКС</b>	Доза системных кортикостероидов назначается от умеренной до высокой. <b>Не рекомендуется</b> в качестве дополнительного средства лечения при гриппе H1N1. Их польза не доказана, а воздействие может быть потенциально вредным
<b>D</b>	Нестероидные противовоспалительные препараты, жаропонижающие средства	Парацетамол или ацетаминофен назначаются перорально или в виде свечей. Детям и лицам моложе 18 лет вследствие риска развития синдрома Рейе не назначаются салицилаты (ацетилсалициловая кислота и продукты, содержащие ацетилсалициловую кислоту)
<b>C</b>	<b>НАС</b>	При назначении пациентам с ОРДС высоких доз НАС (40–150 мг / кг массы тела в сутки) ускоряется разрешение ОРДС, повышается индекс оксигенации и сокращается длительность респираторной поддержки
<b>D</b>	Кислородотерапия	Контролируется насыщение кислородом, SpO <sub>2</sub> поддерживается на уровне 88–95 % (при беременности – 92–95 %). Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания
<b>A</b>	Механическая вентиляция легких	При развитии ОРДС применяется протективная вентиляция легких с использованием малых V <sub>T</sub> и подхода "открытого легкого" (целевые V <sub>T</sub> ≈ 6 мл / кг, P <sub>plat</sub> < 30–35 см вод. ст.)
<b>C</b>	<b>НВЛ</b>	НВЛ не рекомендуется в качестве альтернативы инвазивной вентиляции для пациентов с пневмонией / ОРДС, вызванными вирусом гриппа, т. е. при тяжелой гипоксемической ОДН
<b>C</b>	<b>ЭКМО</b>	В крайне тяжелых случаях ОРДС может потребоваться ЭКМО, которое проводится в отделениях, где имеется опыт использования данной технологии (стационары, в которых есть специалисты, в т. ч. хирурги, перфузиологи, владеющие техникой канюлизации, настройкой ЭКМО)
<b>C</b>	Профилактика и инфекционный контроль в медицинских учреждениях	Стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем. В случае выполнения процедур, связанных с образованием аэрозолей, используются соответствующий защитный респиратор (N95, FFP <sub>2</sub> или аналоги), защита для глаз, халаты и перчатки. Данная процедура проводится в вентилируемом надлежащим образом помещении, оборудованном средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ

Поступила 02.07.14  
УДК [616.98: 578.832.1]-085(072)

Received July 02, 2014  
UDC [616.98: 578.832.1]-085(072)

#### Информация об авторах

*Чучалин Александр Григорьевич* – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru

*Авдеев Сергей Николаевич* – д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, зав. клиническим отделом ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg\_avdeev@list.ru

*Черняев Андрей Львович* – д. м. н., профессор, зав. отделом патологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБУ "НИИ морфологии человека" РАМН; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: cheral12@hotmail.com

*Осипова Галина Леонидовна* – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (916) 632-41-66; e-mail: osipovagl@mail.ru

*Самсонова Мария Викторовна* – д. м. н., зав. лаборатории патологической анатомии и иммунологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: samary@mail.ru