

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ
Первый заместитель министра

_____ Р.А. Часнойть
18 декабря 2009 г.
Регистрационный № 139-1209

**ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТЯЖЕЛЫХ ПНЕВМОНИЙ,
ВЫЗВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА А Н1N1**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЯ-РАЗРАБОТЧИКИ: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Минска»

АВТОРЫ: д-р мед. наук, проф. И.И. Канус, канд. мед. наук О.И. Светлицкая, А.М. Карпук

Минск 2009

В связи с увеличением в республике заболеваемости пневмонией, ее тяжелым течением и осложнениями, вызванными смешанной вирусно-бактериальной флорой, а также с учетом информации, полученной от ВОЗ посредством Интернета, и на основании накопленного опыта в процессе оказания медицинской помощи пациентам с данной патологией по поручению Министерства здравоохранения Республики Беларусь разработаны настоящие методические рекомендации.

Особенностью течения тяжелых пневмоний, вызванных гриппом А H1N1, является развитие респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ) на фоне иммунодефицита. Принципиально важное значение имеет раннее поступление этой категории больных в отделения интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) и своевременное начало интенсивной терапии, а также диагностика ранних признаков гипоксемии и дыхательной недостаточности, выявление иммунодефицита.

В рекомендациях изложена методика комплексной интенсивной терапии больных, включающая противовирусную, антибактериальную, иммунокорректирующую, глюкокортикоидную терапию. Определены показания к респираторной поддержке и методика ее проведения, в т. ч. медикаментозной седации.

Данные рекомендации предназначены для врачей приемных, пульмонологических, терапевтических, инфекционных отделений, ОИТР.

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ

Основу противовирусной терапии составляют препараты озельтамивир и занамивир.

Активный метаболит *озельтамивира* (озельтамивира карбоксилат) является селективным ингибитором нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В — фермента, катализирующего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновения в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме. Пациентам, госпитализированным с тяжелым осложненным гриппом, озельтамивир должен назначаться вне зависимости от срока начала заболевания по 75 мг внутрь 2 раза в сут в течение 5 дней. При отсутствии эффекта от интенсивной терапии в течение 5 дней (сохранение гипертермии, прогрессирование дыхательной недостаточности с развитием тяжелого РДСВ) следует продлить введение препарата до 10 дней. У больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), препарат вводится через зонд. При массе тела более 100 кг допустимо назначение 150 мг препарата (2 капсулы) 2 раза в сут. При почечной недостаточности с клиренсом креатинина от 10 до 30 мл/мин дозу озельтамивира необходимо уменьшить до 75 мг 1 раз в сут.

Занамивир (в блистере для ингаляции) назначается по 10 мг 2 раза в сут.

По данным последних исследований, в присутствии кларитромицина тормозится внутриклеточная репликация вируса. Препарат вводится всем

пациентам с тяжелым течением заболевания по 500 мг внутривенно или per os через 12 ч.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Пациентам, поступившим в ОИТР, у которых тяжелое течение пневмонии с развитием РДСВ сочетается с иммунодефицитом, целесообразно применять деэскалационный режим антибактериальной терапии. Выбор антибактериальных препаратов необходимо осуществлять в соответствии с данными микробиологического мониторинга отделений, где находится пациент.

Рекомендуемые схемы эмпирической антибактериальной терапии у пациентов ОИТР:

- комбинация защищенных пенициллинов или цефалоспоринов 3–4-го поколения с макролидами (кларитромицин) либо респираторными фторхинолонами.

При отсутствии клинического эффекта и нарастании дыхательной недостаточности рекомендуется:

- при дыхательной недостаточности I–II степени комбинация карбапенемов: имипенем-циластатин — по 1 г через 6 ч, эртапенем — по 1 г/сут, меропенем — по 0,5 г через 8 ч с фторхинолонами 3–4-го поколения: левофлоксацин — по 0,5 г 2 раза в сут, моксифлоксацин — 0,4 г/сут;

- при прогрессировании пневмонии с развитием дыхательной недостаточности II–III степени: цефеперазон/сульбактам по 2 г внутривенно 2 раза в сут и линезолид по 600 мг 2 раза в сут или ванкомицин по 1 г 2 раза в сут;

- в случае тяжелого течения заболевания без положительной динамики: антибиотики резерва: дорипенем по 0,5 г через 8 ч или меронем по 1 г через 8 ч в сочетании с линезолидом или ванкомицином.

До и в процессе антибактериальной терапии осуществляется контроль микрофлоры пациента (регулярные посевы мокроты и взятие крови на стерильность) с целью определения чувствительности к антибиотикам. В случае получения положительного ответа обеспечивают своевременный переход на соответствующие препараты.

При нахождении в реанимационном отделении, особенно пациентам, находящимся на режиме искусственной вентиляции легких более 5 сут, назначается антибактериальная терапия с учетом чувствительности нозокомиальной флоры: антибиотики, обладающие антисинегнойным действием (прежде всего карбапенемы), в сочетании с респираторными фторхинолонами или макролидами, или аминогликозидами (усиление антисинегнойного эффекта). В случаях возможного присоединения метициллин-резистентного стафилококка рекомендовано включение в схему терапии гликопептидов или оксазолидонов (предпочтительны из-за хорошего проникновения в ткани).

При переводе пациентов из ОИТР в пульмонологическое отделение для дальнейшего лечения целесообразно продолжить проводимую

антибактериальную терапию с учетом высеянной флоры и ее чувствительности к антибиотикам.

Из-за применения мощной деэскалационной антибактериальной терапии и наличия вторичного иммунодефицита у данной категории больных быстро манифестирует грибковая флора. В данных случаях целесообразно использовать флюконазол по 400 мг/сут, при отсутствии эффекта — каспофунгин в разовой нагрузочной дозе 70 мг, в последующие дни — 50 мг.

ИММУНОКОРРИГИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

У абсолютного большинства пациентов с тяжелым течением пневмонии, вызванной гриппом А H1N1, в общем анализе крови выявляется лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$) и/или лимфопения (абсолютное количество лимфоцитов $<1,2 \times 10^9/\text{л}$), что свидетельствует о наличии вторичного иммунодефицита, снижающего эффективность проводимой противовирусной и антибактериальной терапии, и требует соответствующей коррекции.

Необходимо помнить, что данные лейкоцитарной формулы должны оцениваться только в связи с общим количеством лейкоцитов. Большинство стационаров республики имеют автоматические анализаторы, которые сразу дают перерасчет в абсолютных цифрах. Если в общем анализе крови представлена только лейкоцитарная формула (процентное содержание клеток), такой перерасчет необходимо провести самостоятельно.

При лейкопении ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$) и лимфопении ($<1,2 \times 10^9/\text{л}$) назначается иммуноглобулин для внутривенного введения из расчета 200 мг/кг, в среднем 15 г/сут, 1–2 введения, а также циклоферон по 2 мл внутримышечно или внутривенно в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18-е сут (всего 10 введений). При изолированной лимфопении назначается циклоферон приведенной выше схеме.

Препарат иммуноглобулина для внутривенного введения представляет собой иммунологически активную белковую фракцию IgG. Содержит антитела против различных возбудителей — вирусов и бактерий, в т. ч. герпеса, гриппа, стафилококка, кишечной палочки, пневмококков и других инфекций. Число трансфузий внутривенного иммуноглобулина зависит от степени тяжести процесса. При тяжелых бактериальных и вирусных инфекциях, трудно поддающихся терапии, на фоне сохраняющейся лейкопении допустимо увеличение дозы иммуноглобулина до 0,4 г/кг или увеличение кратности введения до 3–4 раз.

Циклоферон является индуктором эндогенного интерферона, что определяет широкий спектр его противовирусной, антибактериальной, иммуномодулирующей и противовоспалительной активности. Он активизирует стволовые клетки костного мозга, стимулируя образование гранулоцитов, также активизирует Т-лимфоциты и естественные киллерные клетки, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров.

При переводе пациентов, имевших лейкопению и/или лимфопению и перенесших дыхательную недостаточность II–III степени, из ОИТР в

отделения пульмонологии необходимо продолжить начатое введение циклоферона по приведенной выше схеме.

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Результаты многих клинических исследований по длительному использованию малых доз метилпреднизолона при лечении РДСВ, а также систематические обзоры и мета-анализ по данной проблеме, проведенные в последние годы, демонстрируют существенное снижение интерстициального отека легочной ткани и последующего отложения коллагена, что увеличивает шансы на выздоровление и снижает вероятность развития фиброзирующего альвеолита.

Пациентам с момента установления диагноза тяжелого РДСВ на весь период респираторной поддержки назначают метилпреднизолон. Первоначальная доза «насыщения» — 1 мг/кг с дальнейшей круглосуточной инфузией препарата из расчета 1 мг/кг в течение 14 дней. Далее идет постепенное снижение титруемой суточной дозы метилпреднизолона: с 15-го по 21-й день доза составляет 0,5 мг/кг/сут, с 22-го по 25-й день — 0,25 мг/кг/сут, с 26-го по 28-й день — 0,125 мг/кг/сут. Если пациент экстубирован в течение 1–14-ти сут, то он переводится на дозу метилпреднизолона, которая соответствует 15-му дню терапии, и дальнейшее снижение дозы препарата осуществляется по выше приведенной схеме.

Если у пациента не наблюдается улучшения показателей в течение 3–5 сут или наступает резкое ухудшение в более ранние сроки, то он переводится на протокол лечения «неразрешающегося РДСВ»: доза «насыщения» составляет 2 мг/кг с дальнейшей круглосуточной инфузией препарата из расчета 2 мг/кг до 14-го дня терапии. С 15-го дня доза метилпреднизолона корректируется в соответствии с вышеприведенной схемой.

При переводе пациентов, перенесших дыхательную недостаточность II–III степени, из ОИТР в отделения пульмонологии с целью профилактики развития фиброзирующего альвеолита необходимо продолжить лечение малыми дозами метилпреднизолона. В этом случае допустим перевод на таблетированные формы метилпреднизолона в соответствующих дозировках.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ИВЛ

Обеспечение оксигенации и недопущение поражения легких, связанного с токсичностью высоких концентраций кислорода и воздействием механических факторов вентиляции (высокое давление и большие дыхательные объемы), является основным принципом ИВЛ.

Показаниями к ИВЛ являются:

- частота дыхания более 35/мин, если это не связано с гипертермией (температура выше 38°C) или выраженной неустранимой гиповолемией;
- прогрессирующая гипоксемия, рефрактерная к кислородотерапии с PaO_2 ниже 60 мм рт. ст. (<65 мм рт. ст. при потоке кислорода более 6 л/мин);
- SaO_2 ниже 90%;

- $PaCO_2$ выше 55 мм рт. ст. (у пациентов с сопутствующей ХОБЛ при $PaCO_2 > 65$ мм рт. ст.);

- $PaO_2/FiO_2 < 200$ несмотря на проведение оксигенотерапии.

Для сохранения функциональной способности газообмена необходимо придерживаться принципиальных положений «безопасной» респираторной поддержки:

- все без исключения пациенты с тяжелым течением пневмонии, вызванной вирусом гриппа А H1N1, нуждаются в проведении кислородотерапии через носовые канюли с потоком 4 л/мин; более эффективным является использование лицевых масок Хадсона или Вентури, увеличивающих реальное FiO_2 до 0,6;

- режим ИВЛ с контролем давления для предупреждения баротравмы и обеспечением равномерного распределения подаваемой дыхательной смеси в отделы легких с различной растяжимостью;

- пиковое давление в дыхательных путях < 35 см вод. ст.;

- временное (не более 30–40 мин!) увеличение $P_{control}$ до 40–50 см вод. ст. для «открытия» потенциально вентилируемых альвеол;

- реальный дыхательный объем в пределах 6–8 мл/кг;

- $FiO_2 < 60\%$;

- положительное давление к концу выдоха (ПДКВ). Накопленный опыт вентиляции легких у данной категории больных свидетельствует об эффективности использования высоких значений ПДКВ (в среднем 16–20 см вод. ст.);

- в случае резистентной гипоксемии к проводимой стратегии ИВЛ соотношение вдох/выдох может изменяться до 2–3:1.

По данным зарубежных авторов, положительных результатов от применения неинвазивной вентиляции легких (НИВ) у больных с РДСВ, развившегося на фоне пневмонии, вызванной вирусом гриппа, не получено.

Использование проп-позиции (вентиляции в положении на животе)

Для повышения эффективности ИВЛ у больных с РДСВ применяется кинетическая терапия, т. е. регулярное изменение положения тела пациента — поворачивание пациента на левый, правый бок, укладывание на живот (проп-позиция). Смысл заключается в перемещении легочного кровотока и улучшении вентиляции тех зон легких, которые остаются гиповентилируемыми в положении на спине. Это способствует вовлечению в процесс газообмена большей площади легких и улучшению вентиляционно-перфузионного соотношения и оксигенации. У 60–75% больных с РДСВ вентиляция легких в положении на животе улучшает оксигенацию, однако нет доказательств, что этот прием позволяет увеличить показатели выживаемости.

Оценка степени тяжести повреждения легких

Для объективной оценки степени тяжести повреждения легких целесообразно использовать шкалу LIS (Lung Injury Score), предложенную J. Murray.

Шкала оценки тяжести повреждения легких (Murray J. et al., 1988)

Показатели	Баллы
Рентгенография грудной клетки	
Нет инфильтрации	0
Инфильтрация в одном квадранте	1
Инфильтрация в двух квадрантах	2
Инфильтрация в трех квадрантах	3
Инфильтрация в четырех квадрантах	4
Торакопульмональная податливость, мл/см вод. ст.	
>80	0
60–79	1
40–59	2
20–39	3
≤19	4
Респираторный индекс PaO_2/FiO_2	
≥300	0
225–299	1
175–224	2
100–174	3
<100	4
ПДКВ, см. вод. ст.	
≤5	0
6–8	1
9–11	2
12–14	3
≥15	4

Для оценки тяжести повреждения легких сумму баллов по шкале делят на 4:

0 баллов — признаки повреждения легких отсутствуют;

0,1–2,5 балла — повреждение легких средней степени тяжести;

>2,5 балла — повреждение легких тяжелой степени.

Использование закрытых аспирационных систем для санации трахеобронхиального дерева

РДСВ, развивающийся при пневмониях, вызванных вирусом гриппа А H1N1, отличается тяжелым течением. Для сохранения оксигенации требуются высокие показатели ПДКВ (порядка 16–20 см вод. ст.). При обычной санации происходит разгерметизация дыхательного контура, резко падает уровень ПДКВ, что приводит к дополнительному коллапсу альвеол и ухудшает состояние легких. При использовании закрытых аспирационных систем исключаются эпизоды гипоксии пациента, связанные с санацией, отсутствует разгерметизация контура, уменьшается риск инфекционных

осложнений в ОИТР за счет отсутствия прямого контакта инфицированной мокроты пациента с окружающей средой во время аспирации.

Использование антибактериальных фильтров при проведении ИВЛ является обязательным.

Седация пациентов, находящихся на ИВЛ

По возможности необходимо придерживаться концепции максимально раннего перевода пациента на вспомогательные режимы вентиляции с сохраненным сознанием.

При необходимости используют:

- фентанил 0,005% — 20,0 мг через шприцевой насос со скоростью 2–4 мл/ч;

- мидазолам 0,5% — 45 мг в разведении до 20 мл со скоростью подачи 2–4 мл/ч;

- пропофол 1% — 20 мл, средняя скорость подачи 4 мл/ча;

- морфин внутривенно, болюсно 1% — 1–2 мл или титрование.

ПИТАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

В отсутствие противопоказаний выбирают энтеральное питание через питательный спадающийся зонд. Оптимально использовать смеси для энтерального питания с повышенным содержанием жиров и сниженным содержанием углеводов, что благоприятно влияет на исходы лечения РДСВ по сравнению с парентеральным питанием.

Необходимо также отметить высокую частоту развития динамического илеуса из-за стойкого пареза кишечника у пациентов с пневмонией, вызванной вирусом гриппа А Н1N1 и осложненной развитием РДСВ (особенно у беременных). При исключении других причин илеуса (требующих хирургического вмешательства) уже в первые сутки пребывания в ОИТР необходимо установить зонд и начать стимуляцию кишечника (метоклопрамид, неостигмин) с отмыванием желудка и последующим введением в зонд физиологического раствора. По мере восстановления функции ЖКТ начинают переход к энтеральному питанию.

ИНФУЗИОННО-ТРАНСФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Целью инфузионной терапии является поддержание эффективного транспорта кислорода и нормоволемии. При развитии почечной недостаточности, неконтролируемой гипергидратации и гипернатриемии рекомендуется применение заместительной почечной терапии: гемодиализ, мультифильтрация.

В дальнейшем, определяя объем инфузии, необходимо ориентироваться на динамику основного процесса, жидкостные балансы, функцию почек, текущий волевический статус (целевые показатели: ЦВД 8–12 см вод. ст., АД ср. 65–70 мм рт. ст., диурез не менее 1 мл/мин).

Наиболее тяжелым последствием массивной трансфузии препаратов крови является развитие синдрома трансфузионно-обусловленного повреждения легких (ТОПЛ), проявляющегося клиникой РДСВ в течение

24 ч после переливания. Непосредственными причинами развития ТОПЛ являются наличие в свежемороженой плазме (СЗП), особенно полученной от рожавших женщин-доноров, антител к антигенам системы HLA (антилейкоцитарные антитела), а также биологически активных липидов, которые являются продуктами распада клеточных мембран и могут содержаться в препаратах крови с давним сроком хранения. Поэтому переливание препаратов крови у пациентов с уже имеющимся РДСВ увеличивает степень повреждения легочной паренхимы, резко ухудшает общее состояние пациентов и снижает шансы на выздоровление. Таким образом, решение о необходимости переливания препаратов крови должно быть принято коллегиально и быть тщательно взвешенным. Целесообразно максимально ограничить переливание СЗП. Для коррекции анемии следует отдать предпочтение трансфузии отмытой эритроцитарной массы.

У пациентов с сопутствующей гематологической патологией вопрос о трансфузиях решается индивидуально с участием врача-гематолога.