

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра
здравоохранения Республики Беларусь

_____ Р.А. Часнойть

«__» _____ 2009 г.

Регистрационный № _____

**ЛЕЧЕНИЕ ГРИППА А, ВЫЗВАННОГО ПАНДЕМИЧЕСКИМ ШТАММОМ H1N1,
И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ**

Инструкция по применению

Учреждения-разработчики:

УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г.Минска (БСМП)

Минск, 2009

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Острая респираторная инфекция - это заболевание, которое характеризуется внезапным началом и появлением, по крайней мере, одного из четырех респираторных симптомов (кашель, боли в горле, одышка, острый насморк) при наличии данных, свидетельствующих об инфекционной природе заболевания (может протекать с повышением или без повышения температуры).

Грипп – острое инфекционное заболевание с воздушно-капельным механизмом передачи возбудителя, протекающее с симптомами общей интоксикации, высокой лихорадкой (выше 38°C), болями в горле и, часто, явлениями трахеита.

Спектр клинических проявлений заболевания, вызываемого вирусами гриппа, в том числе, пандемического гриппа А (H1N1), включает в себя легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. Большинство случаев протекают без осложнений и заканчиваются спонтанным выздоровлением с формированием иммунитета. Лечение обычно осуществляется в амбулаторных учреждениях системы здравоохранения.

Симптоматика пандемического гриппа А (H1N1), в целом, не имеет существенных клинических отличий от обычного сезонного гриппа. Однако, для него характерны – вовлечение в процесс всех возрастных групп населения, в том числе лиц молодого и среднего возраста, а также более частые осложнения со стороны легких, в особенности у пациентов, относящихся к группе риска.

ГРУППА РИСКА ТЯЖЕЛОГО И ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГРИППА

1. Беременные женщины.
2. Пациенты с избыточным весом.
3. Пациенты с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой.
4. Пациенты с кахексиями.
5. Пациенты с субкомпенсированным и декомпенсированным сахарным диабетом.
6. Пациенты с хронической сердечно-сосудистой патологией (за исключением изолированной артериальной гипертензии).
7. Пациенты с иммунодефицитными состояниями (врожденные иммунодефициты, ВИЧ-инфекция в стадии СПИД).
8. Дети в возрасте до двух лет.

Наибольшая летальность характерна для пациентов любого возраста, относящихся к группе риска.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГРИППА

Клинические проявления неосложненного гриппа:

острое начало заболевания;
повышение температуры (38-39 °С);
слабость;
головные боли;
миалгии;
глазные симптомы (фотофобия, слезотечение, боль в глазных яблоках);
сухой кашель, насморк;
могут быть боли в животе, рвота и диарея.

У большинства пациентов заболевание заканчивается полным выздоровлением в течение 7-10 дней, хотя кашель и слабость могут сохраняться на протяжении двух недель и более.

У ряда пациентов развивается обострение сопутствующей соматической патологии, в первую очередь, со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ПАНДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА А (H1N1)

Характерны:

- боли в горле при глотании;
- диспептический синдром у 10-12% пациентов;
- более частое развитие вирусной пневмонии с появлением дыхательной недостаточности (в среднем на 5-6 день от момента возникновения первых клинических симптомов заболевания);
- развитие вирусной пневмонии у пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела 30 и более);
- быстрое развитие острого респираторного дистресс-синдрома, которому предшествует выраженная одышка и упорный, плохо поддающийся лечению кашель, а также кровохарканье;
- при лабораторном исследовании в общем анализе крови чаще преобладает лейкопения;
- в некоторых случаях развитие полиорганной недостаточности;
- изменения при рентгенографическом исследовании легких появляются позже развития клинических признаков пневмонии (они зачастую интерпретируются как «застой в малом круге», «усиление сосудистого рисунка», «пневмосклероз»);
- развитие тяжелых форм заболевания у пациентов молодого и среднего возраста.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ВЫСОКОГО РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ.

Врачи и лица, осуществляющие уход в домашних условиях за пациентом с гриппом, должны быть бдительны в отношении признаков, которые могут сигнализировать о риске развития осложнений.

Развитие осложнений гриппа может быть очень быстрым, и требующим немедленной медицинской помощи в следующих случаях:

- одышка при небольшой физической активности или в покое;
- затруднение дыхания;
- цианоз;
- кровянистая или окрашенная мокрота;
- боли в груди;
- изменение психического состояния (возбуждение, сонливость);
- высокая температура тела на протяжении более 3 дней, плохо купирующаяся стандартными дозами жаропонижающих лекарственных средств;
- мучительный кашель, маскирующий начинающуюся у пациента одышку;
- низкое артериальное давление.

ОСЛОЖНЕНИЯ СО СТОРОНЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

При сезонном подъеме заболеваемости, в период эпидемии и пандемии значительно увеличивается число пациентов с осложненными формами гриппа.

При легком течении гриппа воспалительный процесс ограничивается слизистой оболочкой носа, зева, гортани и трахеи.

При гриппе средней тяжести поражаются трахея, бронхи, что приводит к осложнениям со стороны дыхательных путей в виде острого ларинготрахеобронхита.

При тяжелом течении гриппа развивается вирусная пневмония с острым респираторным дистресс-синдромом (далее-ОРДС), возможно развитие полиорганной недостаточности. Серьезным осложнением тяжелого гриппа является также развитие токсической энцефалопатии.

Первичная вирусная (гриппозная) пневмония развивается в первые 24-72 часа от начала болезни (в 1-3 сутки протекает как острый геморрагический токсический отек легких, с 4-6 дня как полисегментарная, зачастую двухсторонняя пневмония, в основе которой лежит ОРДС).

Чаще всего болеют пациенты из группы риска, однако у ряда пациентов факторы риска не выявляются.

Клиническая картина: острое начало с ознобом, быстрым повышением температуры тела, нарастанием интоксикации и одышки. Кашель, как правило, непродуктивный, иногда со скудным количеством мокроты и прожилками крови. Появление кашля усугубляет тягостное чувство одышки, нарастает цианоз.

Аускультативная картина меняется по мере прогрессирования болезни: на начальных этапах – дыхание ослаблено, возможна крепитация или рассеянные сухие хрипы. Затем хрипы распространяются на все отделы легких, в терминальной стадии - хрипы практически не выслушиваются, дыхание значительно ослаблено при выраженном тахипноэ.

Тяжесть течения обусловлена развитием острой дыхательной недостаточности (число дыхательных экскурсий превышает 30 и более в одну минуту у взрослых, в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки и брюшного пресса, сатурация кислорода ниже 90%), и возможным присоединением полиорганной недостаточности.

Особенности рентгенологической картины: в ранние сроки заболевания наблюдается усиление легочного рисунка без признаков очаговых инфильтративных изменений, характерных для бактериальной пневмонии; при прогрессировании болезни на 4-6 день видны двухсторонние сливные инфильтративные изменения.

Пример формулировки диагноза: Грипп (указать штамм, если он определен). Первичная вирусная пневмония, осложненная ОРДС. Полиорганная недостаточность (расшифровать – дыхательная недостаточность, токсическая энцефалопатия, гепатопатия, нефропатия и др.).

Поздняя вирусно-бактериальная пневмония.

При данном типе пневмонии интервал между первыми респираторными симптомами и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких составляет более 5-6 суток. Понятие «**вирусно-бактериальная**» до известной степени условно и подразумевает возрастание значения бактериального компонента по мере увеличения сроков развития пневмонии от момента появления первых катаральных симптомов. В основе лечения такой пневмонии также лежит противовирусная терапия. Однако, при явлениях гриппозной пневмонии и ОРДС в любом сроке, большинство современных руководств рекомендует и антибактериальную терапию. Основные бактериальные патогены - *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*. В 50% случаев при вирусно-бактериальных пневмониях преобладающим патогеном является *Staphylococcus aureus*.

Клиническая картина: отмечается прогрессивное течение гриппа, повышенная температура тела, признаки интоксикации, кашель усиливается, становится мучительным, мокрота скудная, иногда с примесью крови, появляется одышка, могут быть плевральные боли. При аускультации легких выслушиваются как сухие рассеянные, так и влажные хрипы. Выражена тахикардия.

Изменения в периферической крови могут быть разнонаправленными и не имеют диагностического значения. В носоглоточных смывах и мокроте таких пациентов обнаруживают как вирусы (методом полимеразной цепной реакции - ПЦР)), так и бактерии.

Тяжесть течения также обусловлена нарастанием дыхательной недостаточности и присоединением полиорганной недостаточности. Пневмония с преимущественно бактериальным компонентом развивается у пациентов на второй неделе болезни. При

этом на фоне регрессии симптомов гриппа и улучшения общего самочувствия, присоединяется вторичная бактериальная микрофлора и развивается «вторая волна» заболевания.

Пример формулировки диагноза: Грипп. Вирусно-бактериальная пневмония, осложненная ОРДС. Полиорганная недостаточность (расшифровать – дыхательная недостаточность, токсическая энцефалопатия, гепатопатия, нефропатия).

Острый ларинготрахеит со стенозом гортани имеет конкурирующее название - синдром крупа и подразумевает быстро развивающееся (в течение часов или дней) затруднение дыхания, связанное с сужением просвета гортани. Характерны три ведущих симптома:

изменение тембра голоса,
грубый «лающий кашель»,
звучный затрудненный вдох (стенотическое дыхание).

Выделяют четыре степени стеноза гортани, при этом ведущим критерием в оценке тяжести стеноза является дыхательная недостаточность.

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ГРИППА:

миозит – относительно чаще встречается у детей при гриппе типа В, однако редкие случаи развития рабдомиолиза могут привести к развитию острой почечной недостаточности и у взрослых. С этих позиций резкие мышечные боли у пациента с гриппом должны насторожить врача (необходимо дифференцировать с острыми мышечными болями при стафилококковом сепсисе);

кардиальные осложнения – миокардит, а также перикардит у ранее здоровых пациентов. У пациентов с хронической сердечной патологией могут быть нарушения ритма и прогрессирование застойной сердечной недостаточности;

острая токсическая энцефалопатия (часто используемый термин «энцефалит» менее корректен из-за отсутствия у вируса гриппа тропности к нейронам и глиальным клеткам) — наблюдается редко, чаще у детей и является результатом нарушений микроциркуляции в сосудах головного мозга с образованием множественных ишемических и геморрагических очагов поражения. Характеризуется высокой летальностью и формированием тяжелого неврологического дефицита у выживших;

синдром Гийена-Барре — форма острой воспалительной полирадикулоневропатии, проявляющаяся вялыми парезами, нарушениями чувствительности и вегетативными расстройствами. Развивается как осложнение самых разнообразных вирусных инфекций, в том числе гриппа, крайне редко — вакцинаций. В основе лежит развитие аутоиммунных процессов;

синдром Рея (Рейо) — редко встречающаяся патология печени и ЦНС с высокой летальностью. Чаще всего синдром Рея развивается у детей и подростков на фоне гриппа и ветряной оспы при лечении ацетилсалициловой кислотой. В связи с этим для купирования лихорадки в данной возрастной группе не должны назначаться препараты, содержащие салицилаты;

острый средний отит, синусит, бронхит, возникающие на фоне переносимой острой респираторной вирусной инфекции. Этиологическими факторами являются не только вирусы, но и многие бактериальные агенты – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*, реже хламидии и микоплазмы;

обострение или декомпенсация любых предшествующих хронических заболеваний.

ПОРЯДОК ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ГРИППОМ И ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Оказание помощи пациентам, не относящимся к группе риска, с легким и среднетяжелым, неосложненным течением гриппа, в том числе, гриппа, вызванного

вирусом пандемического гриппа А (H1N1), осуществляется в амбулаторных условиях и включает в себя:

- полупостельный режим;
- обильное питье, полноценное питание;
- назначение парацетамола и других жаропонижающих средств в рекомендуемых возрастных дозировках (лицам моложе 18 лет лекарственные средства, включающие ацетилсалициловую кислоту, не назначаются!);

симптоматическую терапию ринита, фарингита, трахеита.

Показаниями для госпитализации взрослых больных являются:

- тяжелое течение гриппа (выраженная интоксикация с повышением температуры свыше 39,5°C, развитие признаков дыхательной, сердечной, почечной или полиорганной недостаточности);

- лихорадка выше 38,5°C, не купирующаяся жаропонижающими лекарственными средствами в рекомендуемых возрастных дозировках в течение 48 часов;

- стойкий постоянный кашель, сопровождающийся одышкой; кровохаркание или появление прожилок крови в мокроте;

- подозрение на пневмонию или другие осложнения;

- принадлежность пациента к группе риска, (в том числе, беременность) в случае отсутствия эффекта от оказываемой медицинской помощи в течение 48 часов;

- появление признаков вовлечения в процесс центральной нервной системы.

При лечении пациентов с гриппом, относящихся к группе риска, в амбулаторных условиях (если такое решение принято лечащим врачом или при отказе пациента от госпитализации), ему должна быть назначена противовирусная терапия в первые 48 часов заболевания и, по показаниям, антибактериальная терапия. Лечение таких осложнений гриппа, как бронхит, отит, синуситы проводится согласно действующим клиническим протоколам.

Показаниями для госпитализации детей являются:

- тахипноэ (ЧД ≥ 60 в минуту у детей до 3 месяцев, ЧД ≥ 50 в минуту в возрасте 3-12 месяцев, ЧД ≥ 40 в минуту в возрасте 1-3 лет, ЧД ≥ 35 в минуту в возрасте 3-5 лет, ЧД ≥ 30 в возрасте 6-12 лет, ЧД ≥ 20 в возрасте старше 12 лет);

- снижение активности или сонливость/пробуждение с трудом;

- отказ от питья, а также наличие рвоты (более 3-х эпизодов в час) после питья или приема пищи;

- судороги;

- стойкая лихорадка ($\geq 38,5^0$ C) с нарушением микроциркуляции или гипотермия ($< 36,0^0$ C) в момент осмотра;

- изменение цвета кожи (цианоз или сероватый оттенок);

- стридор (явления крупа) в покое;

- устойчивость к жаропонижающим средствам в течение 48 часов.

Наличие хотя бы одного из указанных симптомов служит свидетельством тяжести состояния детей первых 5 лет жизни.

Решая вопрос о месте лечения ребенка, необходимо учитывать тяжесть состояния пациента, возможность обеспечения ухода, необходимого обследования, лечения в домашних условиях, наличие сопутствующих заболеваний.

Обязательной госпитализации, в том числе, при отказе от нее родителей (опекунов), также подлежат дети с тяжелыми формами заболевания и проявлениями:

- выраженного токсикоза;

- инфекционно-токсического шока;

- геморрагического синдрома;

- обструктивного синдрома и дыхательной недостаточности;

- сердечно-сосудистой недостаточности;

- острой почечной недостаточности;

острого респираторного дистресс-синдрома;
 острого ларинготрахеита со стенозом гортани второй и выше степени;
 наличием менингеальных симптомов.

Показания для госпитализации расширяются по мере уменьшения возраста заболевшего.

Госпитализация пациентов с гриппом проводится в боксированные палаты инфекционных отделений или больниц или профилированные палаты и отделения при массовой заболеваемости и поступлении. Транспортировка заболевших осуществляется санитарным транспортом или скорой помощью для тяжелых больных.

В случае тяжелого течения заболевания и появлении синдромов, угрожающих жизни пациента, госпитализация осуществляется в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Выписка реконвалесцентов производится при клиническом выздоровлении.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПЕРЕВОДА ПАЦИЕНТОВ В ОИТР ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ:

дыхательная недостаточность (частота дыхания более 30 в минуту);
 снижение оксигенации ниже 93%, гипокания менее 32 мм рт.ст. ;
 снижение PaO_2 ниже 70 мм рт.ст., соотношение $PO_2/FiO_2 \leq 300$;
 наличие критериев ОРДС (наличие 2-х сторонней инфильтрации легочной ткани на рентгенограмме легких; тяжелая гипоксемия с показателями соотношения PaO_2/FiO_2 менее 300 при условии отсутствия доказательств кардиогенного отека легких);
 гипотензия (систолическое давление менее 90 мм. рт. ст);
 расстройство сознания;
 беременные женщины, пациенты с ХОБЛ, ожирением, бронхиальной астмой – при наличии любого из следующих признаков: одышки, кровохарканья, не купирующейся гипертермии, нарушения сердечного ритма.

Цель интенсивной терапии: достижение и поддержание SpO_2 более 93%, PaO_2 более 70 мм рт. ст., снижение ЧД ниже 30 в минуту, купирование гипертермии, поддержание гемодинамики.

ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ ИЛИ ПЕРЕВОДУ ДЕТЕЙ В ОИТР ОРГАНИЗАЦИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ:

резкая отрицательная динамика общего состояния на фоне проводимой терапии;
 любые формы нарушения сознания – сонливость/возбуждение, сопор, кома;
 нарушение функции внешнего дыхания – стридорозное дыхание, тахипноэ (ЧД > 15–20 дых./мин свыше возрастной нормы), втяжение податливых участков грудной клетки;
 наличие судорожной активности или судорог;
 цианоз, мраморность, серая окраска кожных покровов;
 гипертермия (t° тела $\geq 38,5^\circ C$ с нарушением микроциркуляции) или гипотермия (t° тела $\leq 36,4^\circ C$);
 артериальная гипотензия (АД менее 15–20% от возрастной нормы или для детей старше двух лет: АД систолическое равно или менее 70 мм рт.ст. + 2 × возраст в годах);
 признаки ДВС-синдрома.

При появлении признаков тяжелой дыхательной недостаточности показан перевод на ИВЛ.

При развитии токсической энцефалопатии терапия проводится согласно протоколу лечения отека-набухания головного мозга.

Лечение острого респираторного дистресс-синдрома и инфекционно-токсического шока проводится также в соответствии с действующими протоколами лечения.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА.

Для диагностики гриппа и острых респираторных вирусных инфекций могут быть использованы следующие биологические образцы:

- аспират из носоглотки;
- мазок из носа;
- мазок из носоглотки;
- смыв из носовой полости;
- парные сыворотки крови.

По клиническим показаниям к ним могут быть добавлены:

- трахеальный аспират;
- бронхоальвеолярный лаваж;
- биоптат легочной ткани;
- ткань легкого или трахеи, взятая *post mortem*.

Мазки забираются подготовленным медицинским персоналом.

Мазки из зева: глотка должна быть хорошо освещена, язык должен быть прижат шпателем, чтобы не было слюны. Образец берется стерильным тампоном с задней стенки глотки, миндалин и других воспаленных мест. Тампон немедленно помещается в пробирку, содержащую транспортную среду (3 мл).

Мазки из носа: гибкий тонкий тампон вводят в ноздрю, тампон вращают 5 сек. и помещают в пробирку 2 мл транспортной среды, туда же помещают тампон, которым брали мазок из зева.

Назофарингеальный аспират: тонкий зонд вводят через ноздрю в носоглотку и аспирация производится шприцем. Если невозможно отсосать материал, больной запрокидывает голову назад, 4-7 мл транспортной среды вводят/отсасывают и помещают в стерильную пробирку. Если материала меньше 2 мл, то добавляют транспортную среду, если больше 2 мл, ничего не добавляют.

Взятый материал в течение 1-4 часов доставляют в лабораторию.

Парные сыворотки должны быть получены на острой стадии заболевания и не менее 2-3-х недель после получения первой сыворотки. Взятую кровь можно хранить при комнатной температуре в течение ночи или инкубировать при температуре 56°C в течение 30 минут, чтобы она свернулась. Сыворотку следует перенести пипеткой в ламинарном шкафу и затем хранить при температуре 4°C до одной недели, либо незамедлительно подготовить для длительного хранения при -20°C.

При поступлении пациента в стационар проводятся общеклинические лабораторные исследования (анализ крови общий, анализ мочи общий – при необходимости в динамике). В случае подозрения на наличие пневмонии осуществляется рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Проводится биохимическое исследование крови с определением уровня билирубина, мочевины, глюкозы, электролитов (по показаниям), С-реактивного белка, прокальцитонина (при наличии возможности). При повышении уровня мочевины, снижении суточного диуреза, а также при тяжелом или осложненном течении гриппа, у больных определяется уровень креатинина крови и рассчитывается клиренс по креатинину. В случае снижения клиренса по креатинину осуществляется соответствующая коррекция дозировок вводимых лекарственных средств.

ПРИНЦИПЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ГРИППА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Основой этиотропного лечения тяжелых форм гриппа, вызванного или предположительно вызванного пандемическим штаммом H1N1, всех случаев заболевания, протекающих у контингентов риска, вирусных или бактериально-вирусных пневмоний, всех случаев гриппа, имеющих осложненное или прогрессирующее течение, являются противовирусные препараты озельтамивир или занамивир в соответствующих возрастных дозировках (табл.1).

Существенно, что наибольшая эффективность противовирусных препаратов отмечается в первые 48-72 часа после начала заболевания, однако при тяжелом и осложненном течении их назначение целесообразно в любом сроке от момента заболевания.

Таблица 1. Дозы противовирусных препаратов, используемые для профилактики и лечения гриппа.

Препарат (название, доза, лекарственные формы)	Цель назначения	Дозы для разных возрастных групп		
		1-12 лет	13-64 лет	Старше 65 лет
Озельтамивир*	Профилактика	Не используется	75 мг/сутки	75 мг/сутки
	Лечение	доза варьирует в зависимости от веса **	75 мг 2 раза в сутки	75 мг 2 раза в сутки
Занамивир (в блистере для ингаляции)	Профилактика	10 мг 1 раз в сутки с 7 лет	10 мг 1 раз в сутки	10 мг 1 раз в сутки
	Лечение	10 мг 2 раза в сутки с 7 лет	10 мг 2 раза в сутки	10 мг 2 раза в сутки

* дозу озельтамивира снижают у пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин.

** при весе ≤ 15 кг — 30 мг 2 раза в сут., $>15-23$ кг — 45 мг 2 раза в сут., $>23-40$ кг — 60 мг 2 раза в сут., >40 кг — 75 мг 2 раза в сут.

Озельтамивир у детей первого года жизни назначается в разовой дозе:

<1 мес: 2 мг/кг

1- 3 мес: 2,5 мг/кг (12 mg)

3-12мес: 3 мг/кг

Прием 2 раза в день, внутрь. До 5 дней

Озельтамивир принимается 2 раза в сутки. Курс 5 суток. Однако в тяжелых случаях у взрослых часто требуется более высокая доза – 150 мг – 2 раза в сутки и длительный курс 7 – 10 дней. Увеличение дозы и продолжительности терапии особенно оправдано у лиц, находящихся в ОИТР и получающих респираторную поддержку, а так же у пациентов с массой тела свыше 110 кг.

При отсутствии серьезных клинических симптомов и осложнений, врач вправе воздержаться от назначения пациенту этиотропных лекарственных средств.

Именно противовирусные лекарственные средства являются основой этиотропной терапии гриппа, особенно на ранних этапах развития заболевания и его осложнений.

Показанием к назначению антибактериальных лекарственных средств является установление диагноза и подозрение на наличие пневмонии и других бактериальных осложнений.

Антибактериальные лекарственные средства, используемые при лечении пневмоний, назначаются в зависимости от тяжести и сроков заболевания и применяются в сочетании с указанной противовирусной терапией. Их роль возрастает по мере увеличения сроков заболевания.

При наличии показаний к назначению антибактериальных лекарственных средств в амбулаторной практике стартовыми антибиотиками являются амоксициллин или амоксициллин/клавуланат.

В случае аллергии у пациента к β -лактамам, или при наличии клинических проявлений в пользу заболевания, вызванного атипичными микроорганизмами, обосновано назначение антибиотиков группы макролидов (кларитромицин, азитромицин) или респираторных фторхинолонов (левофлоксацин, моксифлоксацин).

Стартовой схемой лечения внебольничной вирусно-бактериальной пневмонии в стационаре (в сочетании с противовирусными препаратами) может являться назначение защищенных аминопенициллинов (амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) или цефалоспоринов II-III поколений (цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим), в более тяжелых случаях защищенных цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам) или карбапенема, не обладающего антисинегнойным эффектом (эртапенем), в сочетании с макролидами или респираторными фторхинолонами.

При нахождении в ОИТР, особенно у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких более 5 суток, назначается антибактериальная терапия с учетом чувствительности нозокомиальной флоры: антибиотики, обладающие антисинегнойным действием (антисинегнойные цефалоспорины – цефепим, цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, а также карбапенемы – имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в сочетании с респираторными фторхинолонами или макролидами, или аминогликозидами (нетилмицин, амикацин – для усиления антисинегнойного эффекта). В случаях возможного присоединения метициллин-резистентного стафилококка, рекомендовано включение в схему терапии гликопептидов (ванкомицин) или оксазолидинонов (линезолид).

КАТЕГОРИИ ПАЦИЕНТОВ С ГРИППОМ, КОТОРЫМ ДОЛЖНЫ БЫТЬ НАЗНАЧЕНЫ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ОЗЕЛЬТАМИВИР ИЛИ ЗНАМИВИР

Пациенты группы риска тяжелого и осложненного течения гриппа;
пациенты с тяжелым и осложненным течением гриппа;
пациенты, госпитализированные в стационары с симптомами вовлечения в процесс нижних дыхательных путей (тахипноэ, диспноэ, снижение насыщения крови кислородом) вне зависимости от срока заболевания;

дети младше 2 лет;

пациенты, находящиеся на амбулаторном лечении, с упорной лихорадкой $38,5^{\circ}\text{C}$ и выше в течение нескольких суток, кашлем и другими симптомами трахеита.

Лекарственное средство озельтамивир или занамивир могут быть использованы для постконтактной профилактики медицинским работникам, непосредственно оказывающим медицинскую помощь пациентам с пандемическим гриппом А Н1N1.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ГРИППА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Жаропонижающие средства при острой респираторной вирусной инфекции используют:

ранее здоровым детям – при температуре $\geq 39^{\circ}\text{C}$ и/или мышечной ломоте, и/или головной боли;

детям с фебрильными судорогами в анамнезе – при температуре $> 38^{\circ}\text{C}$;

детям с сопутствующими тяжелыми заболеваниями сердца - при температуре $> 38,5^{\circ}\text{C}$;

детям первых месяцев жизни - при температуре $> 38^{\circ}\text{C}$;

взрослым – при температуре выше $>38,5^{\circ}\text{C}$;
 при злокачественной гипертермии с нарушением микроциркуляции;
 при наличии тяжелых субъективных ощущений, связанных с лихорадкой (головные и мышечные боли).

Лекарственным средством первого ряда для симптоматического лечения лихорадки у детей является парацетамол. Детям в возрасте от 2 месяцев до 5 лет его рекомендуется назначать в дозе 10 - 15 мг/кг каждые 4 - 6 часов (суточная доза 60 мг/кг). Взрослым парацетамол назначается по 0,5-1,0 до 4 раз в сутки (максимальная суточная доза 4 г).

С жаропонижающей целью могут использоваться ибупрофен, метамизол, напроксен, мелоксикам, диклофенак в возрастных дозировках и другие НПВС. При наличии признаков «белой гипертермии» (с нарушением микроциркуляции) – необходимо дополнительно к жаропонижающим средствам использовать спазмолитики (дротаверин, папаверин) в возрастных дозировках.

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

С целью иммунокоррекции могут быть назначены: внутривенный иммуноглобулин (например, веноиммун из расчета 200мг/кг, в среднем 15 г/сутки, 1-2 введения), циклоферон 2 мл в/мышечно или внутривенно в 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 сутки (всего 10 введений). При наличии изолированной лимфопении – циклоферон по приведенной выше схеме.

При переводе пациентов, имевших лейкопению и/или лимфопению и перенесших дыхательную недостаточность 2-3 степени, из ОИТР в отделения пульмонологии необходимо продолжить начатое введение циклоферона по приведенной выше схеме.

Глюкокортикостероиды (ГКС). Результаты клинических исследований по длительному использованию малых доз метилпреднизолона при лечении ОРДС, проведенные в последние годы, показывают существенное снижение интерстициального отека легочной ткани и последующего отложения коллагена, что увеличивает шансы на выздоровление и снижает вероятность развития фиброзирующего альвеолита.

ГКС эффективны в терапии уже начавшегося ОРДС с минимальным риском инфекционных осложнений, а профилактическое назначение стероидов реанимационным больным приводило к некоторому повышению риска развития ОРДС.

Пациентам с момента установления диагноза тяжелого ОРДС на весь период респираторной поддержки назначают метилпреднизолон (солу-медрол). 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-х суток, то он переводится на дозу метилпреднизолона, которая соответствует 15 дню терапии и дальнейшее снижение дозы препарата осуществляется по выше приведенной схеме.

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

При переводе пациентов, перенесших дыхательную недостаточность 2-3 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 (медрол) в соответствующих дозировках.

Основные принципы ИВЛ. Обеспечить оксигенацию и при этом избежать поражения легких, связанного с токсичностью высоких концентраций кислорода и воздействием механических факторов вентиляции (высокое давление и большие дыхательные объемы).

Показаниями к ИВЛ являются:

частота дыхания более 35/минуту, если это не связано с гипертермией (температура выше 38°C) или выраженной неустраненной гиповолемией;

прогрессирующая гипоксемия, рефрактерная к кислородотерапии со снижением PaO_2 ниже 60 мм рт.ст. (< 65 мм рт.ст. при потоке кислорода более 6 л/мин);

SaO_2 ниже 90%;

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

$PaO_2/FiO_2 < 300$ 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 пандемическим вирусом гриппа А Н1N1 нуждаются в проведении кислородотерапии через носовые канюли с потоком 4 л/мин, более эффективно использование лицевых масок Хадсона или Вентури, увеличивающих реальное FiO_2 до 0,6;

режим ИВЛ с контролем по давлению для предупреждения баротравмы и обеспечения 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 минут!) увеличение $P_{control}$ до 40-50 см вод. ст. для «открытия» потенциально вентилируемых альвеол;

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

$FiO_2 < 60\%$;

ПДКВ (положительное давление к концу выдоха). Накопленный опыт вентиляции данной категории больных свидетельствует об эффективности использования высоких значений ПДКВ (в среднем 16-20см.вод.ст). Условия применения высокого РЕЕР (> 15 см вод ст): тщательный мониторинг показателей гемодинамики (ЦВД, инвазивное АД), нормоволемия (адекватная инфузионная терапия), при сопутствующей артериальной гипотензии, сердечной недостаточности, олигоурии – инотропная поддержка (дофамин, добутамин, норадреналин);

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

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

Использование прон-позиции (вентиляции в положении на животе). Для повышения эффективности ИВЛ у больных с ОРДС применяется кинетическая терапия, т.е. регулярное изменение положения тела пациента – поворачивание пациента на левый, правый бок, укладывание на живот (прон-позиция). Смысл заключается в перемещении легочного кровотока и улучшения 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 ОРДС вентиляция больных 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 (Таблица 2).

Таблица 2. Шкала оценки тяжести повреждения легких (J. Murray 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 PaO₂/FiO₂	
≥ 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 – отсутствие признаков повреждения легких,
 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. ОРДС, развивающийся при пневмониях, вызванных пандемическим вирусом гриппа А Н1N1, отличается особенно 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, и 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

Необходимо придерживаться концепции, по возможности, максимально раннего перевода пациента на вспомогательные режимы вентиляции с сохраненным сознанием.

При необходимости используют:

фентанил 0,005%-20,0 через шприцевой насос со скоростью 2-4 мл/час

мидазолам 0,5% - 45 мг в разведении до 20 мл со скоростью подачи 2-4 мл/час.

пропофол 1% 20 мл, средняя скорость подачи 4 мл/час. (не более 4-6 ч в сутки).

морфин внутривенно, болюсно 1%-1-2 мл или титрование 0,015 мг/кг/ч.

Питание пациентов

При отсутствии противопоказаний, методом выбора является энтеральное питание через питательный спадающийся зонд (назоеюнальная питательная трубка регулируемой конструкции типа Dobbhoff). Оптимально использовать смеси для энтерального питания с повышенным содержанием жиров и сниженным содержанием углеводов, что благоприятно влияет на исходы лечения ОРДС по сравнению с парентеральным питанием. В случае отсутствия специальных энтеральных смесей допустимо использование стандартных (фрезубин, нутриен и другие).

Необходимо также отметить высокую частоту развития динамического илеуса из-за стойкого пареза кишечника у пациентов с пневмонией, вызванной пандемическим вирусом гриппа А H1N1 и осложненной развитием ОРДС (особенно у беременных женщин). 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 - переход к началу энтерального питания.

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 ТОПЛ (трансфузионно-обусловленное повреждение легких), проявляющегося клиникой ОРДС в течение 24 часов после переливания. Непосредственными причинами развития ТОПЛ являются наличие в 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 ОРДС 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 переливания СЗП данной категории пациентов. Для коррекции анемии предпочтительной является трансфузия отмытых эритроцитов.

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

Особенности ведения беременных женщин на фоне респираторной инфекции, осложненной пневмонией при тяжелом течении.

Обоснование особенности родоразрешения (прерывания) беременности.

Решение о прекращении беременности должно основываться на следующих положениях:

известные показания к родоразрешению и прерыванию беременности;

нарастающая гипоксия жизнеспособного плода (32 недели гестации и более), вследствие нарастающей гипоксемии у матери;

При «замершей» (неразвивающейся) беременности, особенно у пациенток на ИВЛ, придерживаться выжидательной тактики. К 8 суткам, как правило, происходит самопроизвольное изгнание плодного яйца.

В случае родов через естественные родовые пути, при доношенной беременности и наличии условий, показано выключение потуг путем наложения акушерских щипцов. Положение на операционном (родовом) столе с приподнятым головным концом (30 градусов) и ингаляция увлажненного подогретого кислорода. Вакуум-экстракция плода требует потуг со стороны женщины (сопровождается повышением давления в грудной клетке) и в последующем отмечается ухудшение R- картины в легких и дыхательной недостаточности.

Особенности респираторной поддержки и ИВЛ.

Перевод на ИВЛ должен осуществляться по общепринятым показаниям (у беременных PO_2 85% и менее, в рекомендациях ВОЗ не приводятся параметры перевода на ИВЛ, только указывается, что надо поддерживать уровень насыщения SO_2 выше 90 %: 92-95%). При этом не следует затягивать данное вмешательство при наличии дыхательной недостаточности и прогностически неблагоприятных показателях оксиметрии, по причине предполагаемого возможного улучшения состояния. Ежедневное определение респираторного индекса для своевременного определения показаний для перевода на ИВЛ. Максимально раннее применение неинвазивной вентиляции легких (NIV) с высоким уровнем РЕЕР, FiO_2 не менее 60%, традиционная вентиляция проводится у пациенток с декомпенсацией (переносится тяжело, требует глубокого уровня седации, в последующем отмечаются обструктивные бронхолегочные осложнения), при стабилизации состояния, своевременный перевод, на NIV при FiO_2 40-45%.

Дыхательные аппараты высокого класса, в обязательном порядке должны быть оснащены бактериальными фильтрами.

Рентгенологическое исследование легких

Рентгенологическое исследование легких у беременных проводится по известным показаниям, с УЗИ контролем плевральных полостей для исключения реактивного плеврита через 3 дня. КТ (ЯМР) мозга при подозрении на вирусный менингоэнцефалит. Особенностью методики является защита экранированием проекции матки.

Профилактика плацентарной недостаточности.

Низкомолекулярные гепарины в профилактической дозе, дезагреганты. КТГ - ежедневно с определением уровня STV и базального ритма.

Вакцинация:

Вакцинация женщин проводится после 20 недель беременности специфической к штамму пандемического гриппа, инактивированной вакциной.