

ОБЩЕРОССИЙСКАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»

**«ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ
ГРИППА А(Н1N1)рdm 2009 ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ»
утверждены решением Президиума 14 апреля 2017 года**

А.И.Ярошецкий (отв. редактор, Москва), А.И.Грицан (отв. редактор, Красноярск), Астахов А.А. (ст.) (Челябинск), Астахов А.А. (мл.) (Челябинск), Волчков В.А. (Санкт-Петербург), Евдокимов А.Е. (Москва), Гельфанд Б.Р. (Москва), Заболотских И.Б. (Краснодар), Малышев Н.А. (Москва), Полушин Ю.С. (Санкт-Петербург), Проценко Д.Н. (Москва), Руднов В.А. (Екатеринбург), Храпов К.Н. (Санкт-Петербург)

Рецензент: проф. Е.В.Григорьев

2017 г

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

аутоРЕЕР- положительное давление в конце выдоха, создаваемое в респираторной системе за счет неполного опустошения альвеол
ВАП - вентилятор-ассоциированная пневмония
ВСВЛ - внесосудистая вода легких
ДО - дыхательный объем
ИАГ - интраабдоминальная гипертензия
ИВЛ - искусственная вентиляция легких
ИМТ - индекс массы тела
КТ - компьютерная томография
мбар - единица давления, равная 1 сантиметру водного столба
НВЛ - неинвазивная вентиляция легких
ОГК - органы грудной клетки
ОДН - острая дыхательная недостаточность
ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром
см вод.ст. - единица давления, сантиметр водного столба
ФОЕ - функциональная остаточная ёмкость
ХОБЛ- хронические обструктивные болезни легких
ЧД- частота дыхания
ЭКМО - экстракорпоральная мембранная оксигенация
A/CMV (assisted controlled mechanical ventilation) - вспомогательно-управляемая вентиляция легких
APRV (airway pressure-release ventilation) - вентиляция легких с отпускаемым давлением
ASV (adaptive support ventilation) - фдаптивная поддерживающая вентиляция
BiLevel - вентиляция легких с двумя уровнями давления
BiPAP (biphasic positive airway pressure) - вентиляция легких с двумя уровнями давления
BiPhasic - вентиляция легких с двумя уровнями давления
ECCO₂R (Extracorporeal CO₂ removal)- экстракорпоральное удаление углекислоты
EELV (end expiratory lung volume) - конечно-экспираторный объем лёгких
Esens - чувствительность экспираторного триггера
EVLW (extravascular lung water) - внесосудистая вода легких
f (frequency) - частота дыхания
FiO₂ - инспиратора фракция кислорода
HFO (high frequency oscillation) - высокочастотная осцилляторная венртиляция лёгких
I/E - временное соотношение вдоха к выдоху
LIS (lung injury score) - шкала повреждения лёгких
MV_E - выдыхаемый минутный объем дыхания
NO - оксид азота (II)
PaCO₂ - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO₂- парциальное давление кислорода в артериальной крови
PAV (proportional assisted ventilation) - пропорциональная вспомогательная вентиляция
PEEP (positive end-expiratory pressure) - положительной давление конца выдоха (положительное конечно-экспираторное давление)
PC (pressure controlled) - с управляемым давлением
PCV (pressure controlled ventilation) - вентиляция легких с управляемым давлением
PSV (pressure support ventilation) - вентиляция с поддержкой давления
RR (respiratory rate) - частота дыхания
SpO₂ - насыщение гемоглобина кислородом (по пульсоксиметру)
SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation) - синхронизированная перемежающаяся принудительная вентиляция
T_{insp} - инспираторе время
VC (volume controlled) - вентиляция легких с управляемым объёмом
V_t (tidal volume) - дыхательный объём

Методология

База для разработки клинических рекомендаций

Порядок оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю "анестезиология и реаниматология", утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. N 919н

При разработке клинических рекомендаций использовались материалы ведущих мировых организаций

World Health Organization, Cochrane Reviews, ARDS Clinical Trials Network, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Anesthesiologists, Society of Critical Care Medicine, American College Of Chest Physicians, Федерация анестезиологов и реаниматологов РФ

Методы для сбора/селекции доказательств

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Cochrane Reviews, базы данных EMBASE, PubMed, e-library.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой

Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств

Уровни доказательств	Описание
I	Большие рандомизированные исследования, в том числе мета-анализ многих рандомизированных исследований. Низкий риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов.
II	Небольшие рандомизированные исследования. Риск ложноположительных и ложноотрицательных результатов от умеренного до высокого.
III	Нерандомизированные исследования с одновременным контролем
IV	Нерандомизированные исследования с ретроспективным контролем (анализ историй болезни, мнение экспертов)
V	Анализ серии случаев, неконтролируемые исследования, мнение экспертов

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций. Методологическое изучение базируется на нескольких ключевых вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследования, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы могут варьировать в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. На процессе оценки несомненно может сказываться и субъективный фактор. Для минимизации потенциальных ошибок каждое исследование оценивалось независимо, т.е. по меньшей мере двумя независимыми членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались уже всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса, привлекался независимый эксперт.

Методы, используемые для формулирования рекомендаций

Консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
A	Основанные на двух и более исследованиях I уровня
B	Основанные на одном исследования I уровня
C	Основные на исследованиях только II уровня
D	Основанные на одном и более исследований III уровня
E	Основанные на исследованиях IV или V уровня

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points –GPPs)

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать прежде всего то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций доступна для понимания. Получены комментарии со стороны врачей анестезиологов-реаниматологов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причин отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте ФАР (www.far.org.ru), для того, чтобы лица, не участвующие в форумах имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций. Проект рекомендаций был принят на XIII-й Всероссийской научно-методической конференции с международным участием «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии», г. Геленджик, 14-17 мая 2016 года. Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

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.

Введение

По данным различных источников, во всем мире было зафиксировано от 17,4 до 18,5 тыс. летальных случаев (лабораторно подтверждённых) от пандемического гриппа A(H1N1) pdm 2009 (1). В августе 2010 г. генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Маргарет Чен объявила о завершении пандемии гриппа H1N1, при этом она в своём заявлении подчеркнула, что «...имеющиеся фактические данные и опыт, приобретённый во время прошлых пандемий, позволяют предположить, что вирус будет продолжать вызывать тяжёлую болезнь в более молодых возрастных группах, по меньшей мере, в непосредственный послепандемический период» (2). Вирус гриппа H1N1, вызвавший пандемию 2009 года, продолжает циркулировать в некоторых частях мира, вызывая разные уровни заболеваний и вспышек, в частности, в РФ вспышка эпидемии гриппа A(H1N1) возникла в осенне-зимний период 2015-2016 гг и привела к высокому уровню летальности среди групп риска, особенно, среди молодых лиц с ожирением и лиц с сопутствующими заболеваниями. В группы повышенного риска развития тяжелого заболевания в результате инфицирования пандемическим вирусом A(H1N1) входят дети раннего возраста, беременные женщины и люди с сопутствующими респираторными или другими хроническими нарушениями здоровья, включая ожирение, астму и диабет (3-9).

Этиология

Все вирусы гриппа относятся к группе пневмотропных РНК-содержащих вирусов, принадлежат к семейству Orthomyxoviridae (9,10,12). Их вирионы имеют округлую или овальную форму с диаметром частиц 80–100 нм. Сердцевина вириона (нуклеокапсид) состоит из спирального тяжа рибонуклеопротеида, покрытого сверху липогликопротеидной оболочкой. В состав наружного слоя оболочки вириона входят гликопротеиды, обладающие гемагглютинирующей и нейраминидазной активностью. Вирус содержит фермент РНК-полимеразу. По антигенной характеристике внутреннего нуклеопротеида (S-антиген) вирусы гриппа подразделяются на типы А, В и С. Вирусы гриппа типа А в зависимости от антигенных свойств гликопротеидов наружной оболочки – гемагглютинина (H) и нейраминидазы (N) – подразделяются на подтипы (H1–3, N1–2). Стандартное обозначение штаммов вируса гриппа А включает: тип вируса, вид хозяина (кроме человека), место выделения, номер штамма, год выделения и формулу гемагглютинина и нейраминидазы, например А/Калифорния/07/2009(H1N1). В

отличие от вирусов В и С, характеризующихся более стабильной антигенной структурой, вирусы гриппа типа А обладают значительной изменчивостью поверхностных антигенов. Она проявляется либо в виде антигенного «дрейфа» (частичное обновление антигенных детерминант) гемагглютини́на или нейраминидазы в пределах (полное замещение фрагмента генома, кодирующего гемагглютинин или гемагглютинин и нейраминидазу), что приводит к возникновению новых подтипов среди вирусов типа А. Пандемия гриппа в 2009 г., получившая известность как «свиной грипп», была вызвана именно вирусом А/Н1N1/09, обладающим наибольшим генетическим сходством с вирусом свиного гриппа (9,10,12).

«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 не удалось установить. Вирусы этого штамма передаются от человека к человеку и вызывают заболевания с симптомами, обычными для гриппа. Впервые вирус был обнаружен в 2003 г. в Азии (12).

Коды МКБ-10

J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа

Эпидемиология

Анализ эпидемиологической ситуации в 2009 г. показал наличие двух наивысших точек заболеваемости: в период первой волны (июль–август 2009 г.) еженедельно регистрировали от 25 тыс. до 30 тыс. лабораторно подтверждённых случаев заболевания, во вторую волну, начавшуюся с октября 2009 г. (наиболее актуальный период возникновения и распространения пандемического гриппа в РФ), – до 29 тыс (2). К началу января 2010 г. во всех странах отмечены низкие уровни заболеваемости пандемическим гриппом (до 2,5 тыс. случаев в неделю)(2). С начала пандемии выделено более 551 тыс. вирусов гриппа, из них 78% относились к гриппу А(Н1N1)09. В РФ за октябрь–декабрь 2009 г. переболело гриппом и ОРВИ 13,26 млн человек (на 5,82 млн больше, чем в 2008 г.), при этом гриппом переболело 4,1% от общей численности населения (12). В общей структуре на долю взрослого населения РФ пришлось 61% случаев заболевания, в возрасте 18–39 лет зарегистрировано 44,2% от всех лабораторно подтверждённых случаев гриппа А(Н1N1)09 (12). Необходимо отметить, что примерно у 40% больных, которым

потребовалась госпитализация и среди которых отмечены летальные исходы, не выявлено сопутствующей патологии до момента заболевания гриппом A(H1N1)09. Таким образом, эпидемический сезон заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2009 г. отличался от предыдущих рядом особенностей:

- * более ранним началом (сентябрь–октябрь против декабря–января в прошлом);
- * сочетанием заболеваемости сезонным гриппом и пандемией гриппа, вызванного новым, реассортантным вирусом A/H1N1/09, содержащим гены свиного, птичьего и человеческого вирусов гриппа;
- * вовлечением в эпидемический процесс лиц всех возрастных групп, но более часто детей и молодых лиц;
- * более частым поражением нижних дыхательных путей с развитием прогрессирующей пневмонии и ОРДС у детей и лиц молодого и среднего возраста.

Для эпидемии гриппа А (H1N1) сезона 2015-2016 гг была характерна в целом меньшая заболеваемость, меньшее число тяжелых форм, поражение трудоспособных лиц молодого и среднего возраста с ожирением и сопутствующими заболеваниями, уменьшение доли беременных.

Как и любое заболевание инфекционной природы, грипп – результат двустороннего взаимодействия микро- и макроорганизма. Высокая способность к изменению генома вирусов привела к появлению их новых подтипов, обладающих значительно большей способностью, чем классические респираторные вирусы, генерировать нескоординированный в воспалительный ответ макроорганизма. Как и в случае осложнённых инфекций бактериальной природы, при гриппе A/H1N1/09 главной движущей силой возникающих в организме системных расстройств служит синдром системной воспалительной реакции. Показано, что в данном случае в качестве ключевых медиаторов воспаления, помимо IL-6, IL-8, IFN- γ , TNF, выступает и ряд других – IL-9, IL-15, IL-17, IL-12p70, секретируемых активированными лейкоцитами.

Важными особенностями течения пандемического варианта гриппа являются более частое и выраженное поражение нижних дыхательных путей, способность к развитию и быстрому прогрессированию острой дыхательной недостаточности вследствие вирусной пневмонии с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а в ряде случаев – шока, почечной дисфункции и коагулопатии потребления (1,2,12). Это требует проведения лечения у части больных в условиях

отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным ВОЗ, от 10 до 30% госпитализированных больных гриппом А(Н1N1)09 нуждались в лечении в условиях ОРИТ (2).

По результатам анализа эпидемии гриппа, вызванного вирусом А(Н1N1)09 в 2009 г., можно выделить пять типов респираторных осложнений: вирусный «пневмонит», обострение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни лёгких, обострение других хронических заболеваний, вторичная бактериальная пневмония, а также бронхиолит в педиатрической популяции.

В целом, вторичную бактериальную инфекцию диагностировали в 14–29% случаев. Необходимо отметить, что большинство больных, прошедших через ОРИТ, имели вирусный «пневмонит», а клиническая картина характеризовалась прогрессирующей гипоксемией и двусторонними инфильтратами на рентгенографии органов грудной клетки (проявления ОРДС). Поэтому требовались перевод на искусственную вентиляцию лёгких (ИВЛ) и использование достаточно «жёстких» параметров вентиляции.

Вследствие наличия морфологических особенностей при повреждении лёгких, индуцированных вирусной инфекцией, такое поражение лёгких определяют как «вирусный пневмонит», хотя в большинстве публикаций авторы используют термин «вирусная пневмония». На фоне вирусной пневмонии и ОРДС может развиваться госпитальная пневмония, в этиологической структуре возбудителей которой доминировали неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), энтеробактерии – продуценты беталактамаз расширенного спектра (БЛРС) и метициллинрезистентный стафилококк.

При аутопсии определяли три основных варианта патологических изменений: 1) диффузное альвеолярное повреждение с альвеолярным и фибринозным экссудатом, с формированием синдрома «гиалиновых мембран» и активированными пневмоцитами; 2) некротизирующий бронхиолит с формированием участков эмфиземы лёгких; 3) диффузное альвеолярное повреждение с выраженным геморрагическим компонентом, тромбозом микрососудов, кровоизлияниями в интраальвеолярное пространство и подслизистую основу и интерстициальным отёком (1,2,12, 13, 14).

Клиническая картина (1,2,12-14)

Инкубационный период при данном заболевании составляет от двух до семи дней. В большинстве случаев болезнь протекает доброкачественно, напоминает сезонные заболевания ОРВИ и гриппом. Отмечаются умеренная лихорадка в течение 2–5 дней, катаральные явления, головная боль, артралгии и миалгии, боли и першение в горле, сухой болезненный кашель, чувство нехватки воздуха. У некоторых больных (примерно у 16%) наблюдается гастроинтестинальный синдром (тошнота, рвота, диарея). В большинстве случаев пациенты подлежат амбулаторному лечению с применением средств патогенетической и симптоматической терапии .

Неосложненное течение гриппа

Основные симптомы заболевания: высокая температура (> 38,0 град C), кашель, боль в горле, ринорея, головная и мышечная боль и общее недомогание. Однако у больных отсутствует ощущение затрудненного дыхания, объективно нет признаков проявления острой дыхательной недостаточности и диспноэ. У пациентов могут наблюдаться как отдельные симптомы, так и их сочетание. У некоторых больных могут присутствовать диспептические расстройства, неприятные ощущения в области эпигастрия, иногда диарея и/или рвота. Диарея и рвота чаще присутствуют у детей, однако в начальных стадиях без явных признаков дегидратации.

Осложненное течение

Присутствие всех вышеперечисленных симптомов как при неосложненном гриппе, однако их проявления более выражены. Чаще всего при рентгенологическом обследовании выявляются изменения в нижних отделах легких, которые характерны для пневмонии, тени чаще имеют сливной характер («снежная» буря). Отмечаются симптомы быстронарастающего кислородного голодания, что клинически сопровождается симптоматикой нарушения уровня сознания и/или делирия. У пациентов с тяжелым течением гриппа нарушения сознания могут быть также связаны с развитием энцефалита и/или менингита. Часто присутствуют вторичные осложнения: полиорганная дисфункция/недостаточность, септический шок, прогрессирующая почечная дисфункция/недостаточность, острого панкреатита (панкреонекроза). Другие осложнения могут включать рабдомиолиз и миокардит.

У больных с тяжелой вирусной инфекцией отмечаются обострение хронических заболеваний (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гепатит и хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет или сердечно-сосудистые заболевания).

Особенности тяжелого течения:

- быстрое развитие (первые 72 часа) острой дыхательной недостаточности;
- выраженная гипоксемия ($PaO_2 < 50$ мм рт. ст.) и гиперкапния ($PaCO_2 > 50$ мм рт. ст.) при развитии пневмонии;
- рефрактерность к проводимой терапии.

Антивирусная терапия в первую очередь показана пациентам с наличием факторов риска неблагоприятного развития болезни: а) беременность, б) избыточная масса тела ($ИМТ > 30$ кг/м²), в) лица с хроническими заболеваниями лёгких (бронхиальная астма, ХОБЛ и др.), г) сопутствующие соматические заболевания тяжёлого течения (сахарный диабет, хроническая сердечная, почечная, печеночная недостаточность, приём аспирина, иммуносупрессантов, хроническая алкогольная интоксикация).

Амбулаторное ведение больных требует проведения регулярного контроля динамики проявлений болезни. Признаками прогрессирования заболевания являются:

- нарастание температуры тела или сохранение высокой лихорадки более трёх 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 вышеперечисленных симптомов необходимы специфическая антивирусная терапия и направление заболевшего человека в специализированный стационар. Для скрининга дыхательной недостаточности необходимо использовать пульсоксиметрию на догоспитальном этапе и в приемном отделении стационара. Наличие этих устройств обязательно.

Экстренная госпитализация в стационар показана при наличии одного из следующих критериев:

- тахипноэ более 24 дыханий в минуту,
- цианоз,
- гипоксемия ($SpO_2 < 95\%$) - оценка по переносному или стационарному пульсоксиметру,
- наличие очаговых изменений на рентгенограмме грудной клетки.

Критические состояния у таких больных в первую очередь включают быстро прогрессирующее поражение нижних отделов трахеобронхиального дерева с развитием вирусной пневмонии и ОРДС со стойкой гипоксемией. Другими осложнениями болезни являются вторичные инфекционные процессы (пневмония, септический шок), почечная и полиорганная недостаточность, миокардит, менингоэнцефалит, а также декомпенсация сопутствующих хронических болезней (бронхиальная астма, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность). У пациентов с тяжёлым течением, как правило, отмечали повышение уровня ЛДГ, АЛТ, АСТ и креатинина, лейкопению и лимфопению.

При госпитализации больного в процессе его первичного обследования в условиях приёмного отделения стационара необходима комплексная оценка клинических проявлений гриппа, в первую очередь характера поражения органов дыхания, степени компенсации сопутствующих болезней, основных физиологических констант: частоты дыхания и пульса, АД, насыщения крови кислородом (SpO_2), диуреза. Обязательны рентгенография (или широкоформатная флюорография) лёгких, ЭКГ.

Для лабораторной диагностики гриппа целесообразно использовать биологический материал из верхних дыхательных путей, включая комбинацию назальных или носоглоточных образцов, а также мазок из зева. Последние данные подтверждают вирусную репликацию и выделение пандемического вируса (H1N1) - 2009 в образцах, взятых из нижних дыхательных путей (трахейные и бронхиальные аспираты) у больных с симптомами в нижних дыхательных путях, и у этих больных такие образцы дают большую диагностическую точность, чем образцы, взятые из верхних дыхательных путей.

Наиболее своевременное и точное подтверждение этой инфекции обеспечивается с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР).

Ни при каких обстоятельствах диагностическое тестирование гриппа не должно откладывать начало осуществления практических мер

инфекционного контроля или начало противовирусного лечения, если на основании клинических и эпидемиологических признаков предполагается пандемический грипп, вызванный вирусом (H1N1).

В процессе лечения необходим регулярный мониторинг основных клинико-лабораторных параметров, так как у пациентов, у которых первоначально проявляются симптомы неосложнённого гриппа, заболевание может прогрессировать в течение 24 ч в более тяжёлую форму. Известны случаи молниеносного развития ОДН/ОРДС (в течение от 1 до 8 ч) у пациентов с отсутствием предикторов тяжёлого течения гриппа.

Показания для перевода в ОРИТ (достаточно одного из критериев)

— начальные проявления и клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности:

- нарастающая и выраженная одышка;
- цианоз;
- ЧД > 30 в минуту;
- SpO₂ < 90%;
- артериальное давление АДсис < 90 мм рт. ст.;
- шок (мраморность конечностей, акроцианоз, холодные конечности, симптом замедленного сосудистого пятна (>3 сек), лактат более 2 ммоль/л);
- дисфункция центральной нервной системы (оценка по шкале комы Глазго менее 15 баллов);
- острая почечная недостаточность (мочеотделение < 0,5 мл/кг/ч в течение 1 часа или повышение уровня креатинина в два раза от нормального значения);
- печеночная дисфункция (увеличение содержания билирубина выше 20 мкмоль/л в течение 2-х дней или повышение уровня трансаминаз в два раза и более от нормы);
- коагулопатия (число тромбоцитов < 100 тыс/мкл или их снижение на 50% от наивысшего значения в течение 3-х дней);
- .

ЛЕЧЕНИЕ

Антивирусная терапия

Антивирусными препаратами выбора являются ингибиторы вирусной нейраминидазы осельтамивир (Тамифлю) и занамивир (Реленза). Осельтамивир применяют перорально в капсулах по 75 мг или в виде суспензии, приготавливаемой из порошка 12 мг/мл *ex tempore*. Взрослым и подросткам 12–17 лет при неосложнённых формах препарат назначают по 75 мг дважды в сутки на протяжении 5 дней (11,13-15).

Занамивир у взрослых и детей старше 5 лет используют в следующем режиме: 2 ингаляции по 5 мг два раза в день в течение 5 дней. Занамивир может быть применён в случаях резистентности вируса A(H1N1)2009 к осельтамивиру. Согласно информации ВОЗ (2009), изучается эффективность внутривенного применения занамивира и альтернативных противовирусных препаратов (перамивир, рибавирин) в случаях резистентности вируса A(H1N1)2009 к осельтамивиру (11).

При отсутствии препаратов выбора препаратом резерва является имидазолилэтанамид пентадидовой кислоты (Ингавирин) в дозе 90 мг в сутки однократно (при тяжёлых формах по 90 мг дважды в сутки). Препарат не рекомендован беременным и детям до 12 лет. Следует учитывать, что доказательная база по Ингавирину крайне скудная, исследования при гриппе тяжёлого течения не проводили (16-17).

Следует отметить, что максимальный лечебный эффект от применения этих препаратов отмечен только при начале лечения в первые два дня болезни. Имеются сведения о том, что у больных с тяжёлыми формами пандемического гриппа A/H1N1/2009 с развитием вирусной пневмонии на фоне стандартной терапии выявляются более высокая интенсивность вирусной репликации (вирусная нагрузка) и длительное (7–10 дней) наличие вируса в бронхиальном содержимом. Это делает обоснованным увеличение дозы противовирусных препаратов (взрослым осельтамивир по 150 мг дважды в день) и удлинение курса лечения до 7–10 дней.

В связи с устойчивостью вируса A(H1N1)pdm09 к блокаторам M2-белка применение амантадина и ремантадина нецелесообразно (1,2,11-15).

Лечение острой дыхательной недостаточности (18)

Повреждение легких при тяжелых формах гриппа А (H1N1) приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), его первичного варианта.

Критерии диагностики ОРДС основываются на так называемой «Берлинской дефиниции» - результатах согласительной конференции в Берлине 2011 года.

Таблица 1.

Основные диагностические критерии ОРДС («Берлинская дефиниция» ОРДС)

Время возникновения	Острое начало: появление или нарастание степени острой дыхательной недостаточности в течение 1 недели по известной клинической причине или появление новых причин
Рентгенография	Билатеральные инфильтраты на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки
Причина отека	Дыхательная недостаточность не полностью объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Необходима объективная оценка (например, эхокардиография), чтобы исключить гидростатический отек, если нет факторов риска
Оксигенация	
Легкий	$200 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ мм рт.ст.}$ при PEEP или CPAP $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$
Среднетяжелый	$100 \text{ мм рт.ст.} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ мм рт.ст.}$ при PEEP $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$
Тяжелый	$PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ мм рт.ст.}$ при PEEP $\geq 5 \text{ смH}_2\text{O}$

Всем пациентам с признаками гипоксемии сразу необходимо обеспечить ингаляцию кислорода через носовые катетеры или лицевые маски. Начинают со средней скорости потока (5–7 л/мин), при необходимости увеличивая до 10 л/мин в целях обеспечения приемлемого уровня оксигенации крови (PaO_2 более 60 мм рт. ст., SpO_2 выше 90%). Более эффективной альтернативой кислородной терапии является высокоскоростной назальный поток, который обеспечивает высокую скорость инспираторного потока, уменьшает мертвое пространство, создает умеренное положительное давление в дыхательных путях в конце выдоха (до 5 см вод.ст.) и точно заданную фракцию нагретого и увлажненного кислорода.

Возможно начало респираторной поддержки у пациентов с ОРДС при помощи неинвазивной вентиляции при сохранении сознания, контакта с пациентом, индексе PaO_2/FiO_2 более 175 мм рт.ст., стабильной гемодинамике. (см. клинические рекомендации ФАР «Применение неинвазивной вентиляции легких»). При низкой

эффективности и/или плохой переносимости НИВЛ, альтернативной НИВЛ также может служить высокоскоростной назальный поток.

При неэффективности неинвазивной вентиляции - гипоксемии, метаболическом ацидозе или отсутствии увеличения индекса PaO_2/FiO_2 в течение 2 часов, высокой работе дыхания (десинхронизация с респиратором, участие вспомогательных мышц, «провалы» во время триггирования вдоха на кривой «давление-время»), показана интубация трахеи.

При наличии показаний начало «инвазивной» ИВЛ необходимо осуществлять безотлагательно (частота дыхания более 35 в 1 мин, нарушение сознания, снижение PaO_2 менее 60 мм рт. ст. или снижение $SpO_2 < 90\%$ на фоне инсуффляции кислорода. При этом следует иметь в виду, что прогрессирование дыхательной недостаточности может происходить чрезвычайно быстро.

Как правило, ОРДС при гриппе A/H1N1/2009 сопровождается снижением растяжимости системы дыхания за счёт уменьшения лёгочного объёма, потери сурфактанта, интерстициального отёка. Паренхиматозное повреждение может также затрагивать воздухопроводящие пути, особенно бронхиолы и альвеолярные ходы. Их сужение и коллабирование способствуют ухудшению вентиляции повреждённых отделов лёгких. Это вариант ОРДС носит название первичного. Для него характерно повреждение бронхиального и альвеолярного эпителия, что ведет к обтурации бронхов, появлению ателектазов, развитию альвеолярного и интерстициального отека. У этих больных преобладает альвеолярный отек, фибрин в альвеолах, на поздних стадиях отмечается большое количество волокон коллагена и апоптотических нейтрофилов. **При воздействии прямых повреждающих факторов поражение легких преимущественно представлено в виде очаговых уплотнений, которые часто локализуются в «зависимых» областях легких.** Принципиальным отличием ОРДС от чаще встречающегося непрямого варианта (например, при внелегочном сепсисе) состоит в низкой рекрутабельности альвеол вследствие заполнения альвеол экссудатом, то есть применение высокого уровня РЕЕР может быть неэффективно и приводить к усилению легочного повреждения. Следует отметить, что рекрутабельность альвеол у многих пациентов с гриппом А (H1N1) может быть высокой. Одним из ведущих критериев оценки рекрутабельности является компьютерная томография легких - наличие диффузных затемнений по типу «матового стекла» свидетельствует о высокой рекрутабельности альвеол.

Существует ряд факторов, которые ухудшают течение ОРДС или способствуют его развитию: избыточное накопление внесосудистой воды легких, патология грудной стенки (в том числе, повышенное давление в средостении и плевральных полостях), интраабдоминальная гипертензия, избыточная масса тела.

Внесосудистая вода легких

При ОРДС повышено содержание внесосудистой воды легких (ВСВЛ). Увеличение ВСВЛ более характерно для прямого повреждения легких и является характерной чертой ОРДС при гриппе А (H1N1). Увеличение ВСВЛ ухудшает прогноз вне зависимости от причин развития и стадии ОРДС. Легочная гипергидратация уменьшает клиническую эффективность применения РЕЕР, маневра рекрутирования альвеол, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в про-позиции, терапии сурфактантом.

Грудная стенка

Патология грудной стенки вносит свой отрицательный вклад в течение ОРДС или является одной из непосредственных причин его развития. Увеличение жесткости грудной стенки вследствие отека клетчатки средостения, ригидности ребер и межреберных мышц, ожирения, увеличения внутрибрюшного давления приводит к сдавлению альвеол извне (отрицательному транспульмональному давлению на выдохе), ограничивает эффект от применения положительного давления конца выдоха (РЕЕР) и маневров рекрутирования альвеол.

Синдром интраабдоминальной гипертензии

Интраабдоминальная гипертензия (ИАГ) является частым спутником критического состояния, составляя от 15 до 70%. Наиболее частыми причинами интраабдоминальной гипертензии являются панкреатит, перитонит, ишемия ветвей брюшной аорты, кишечная непроходимость. При развитии синдрома интраабдоминальной гипертензии увеличивается жесткость грудной стенки, что приводит к коллапсу альвеол.

Масса тела

Избыточная масса тела вносит свой вклад в коллапс альвеол при ОРДС - чем выше индекс массы тела, тем выше давление на альвеолу снаружи (ниже транспульмональное давление) и тем больше подвержены коллапсу альвеолы, расположенные в дорсальных и нижнебазальных отделах легких. Индекс массы тела следует учитывать при настройке РЕЕР.

Стратегическая цель респираторной поддержки при ОРДС заключается в обеспечении адекватного газообмена и минимизации потенциального ятрогенного повреждения лёгких.

В процессе проведения респираторной поддержки следует использовать следующие основные положения:

1. Дыхательный объём (ДО, V_t) – не более 6-8 мл/кг идеальной массы тела («протективная» ИВЛ) (B)(22);

Частота дыхания и минутный объём вентиляции (MV_E) – минимально необходимые, для поддержания P_aCO_2 на уровне 35-45 мм рт.ст. (кроме методологии «допустимой гиперкапнии») (C);

3. Фракция кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) – минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови (C);

4. Выбор РЕЕР – минимально достаточный для обеспечения максимального рекрутирования альвеол и минимального перераздувания альвеол и угнетения гемодинамики («протективная» ИВЛ) (A);

5. Скорость пикового инспираторного потока – в диапазоне от 30 до 80 л/мин (D);

6. Профиль инспираторного потока – нисходящий (рампообразный)(D);

7. Соотношение вдох/выдох (I/E)– неинвертированное (менее 1:1,2)(C);

8. Применение вентиляции в положении лежа на животе («прон-позиции») пациентам с тяжелым ОРДС, морбидным ожирением и пациентам, которым противопоказано применение протокола настройки РЕЕР (A);

9. Синхронизация больного с респиратором – использование седативной терапии (в соответствии с протоколом седации) и при тяжелом течении ОРДС непродолжительной (обычно, менее 48 часов) миоплегии, а не гипервентиляции ($P_aCO_2 < 35$ мм рт.ст) (C);

10. Поддержание поднятого положения головного конца на уровне между 30 и 45 градусами, для снижения риска аспирации и предотвращения развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП)(B);

11. Большинству пациентов с ОРДС показана интубация трахеи и проведение инвазивной ИВЛ; проведение неинвазивной вентиляции при помощи маски (НВЛ)

при ОРДС показано определенным группам пациентов после тщательного рассмотрения преимуществ и рисков применения данного метода (В);

12. При выборе режима респираторной поддержки следует отдать предпочтение вспомогательным режимам вентиляции, в которых нет полностью аппаратных вдохов (D);

13. Соблюдение протокола отлучения пациента от аппарата ИВЛ - ежедневно необходимо оценивать критерии прекращения ИВЛ (С).

При выборе режима вентиляции клиническое решение принимается в основном с учётом четырёх важных факторов: возможного перерастяжения лёгких объёмом или давлением, степени артериального насыщения гемоглобина кислородом, артериального рН, фракционной концентрации кислорода (токсическое воздействие кислорода).

Регионарное перерастяжение лёгочной ткани может быть осуществлено двумя способами: 1) при повторяющемся закрытии и открытии повреждённых альвеол, спадающихся на выдохе (ателектотравма); 2) при избыточном перерастяжении лёгких в конце вдоха за счёт большого дыхательного объёма или высокого ПДКВ.

Параметры и режимы ИВЛ, при которых происходит чрезмерное растягивание альвеол, вызывают или усугубляют тканевой отёк и повреждение данных структур. В соответствии с этим требуется: а) восстановить газообмен в рекрутабельных альвеолах с помощью положительного конечно-экспираторного давления (РЕЕР); б) избежать перерастяжения здоровых альвеол во время инспираторной фазы, ориентируясь на давление плато или на инспираторное давление при проведении вентиляции с управляемым давлением (разница между РЕЕР и давлением плато/инспираторным давлением должна быть не больше 15 см вод. ст.).

Проведение «безопасной» ИВЛ возможно как в режимах с управляемым давлением (РС), так и в режимах с управляемым объёмом (VC)(4,14). При этом в режимах с управляемым объёмом желательно использовать нисходящую форму инспираторного потока, так как она обеспечивает лучшее распределение газа в разных отделах легких и меньшее давление в дыхательных путях (4,14). Режимы вспомогательной вентиляции (вентиляция с поддержкой инспираторного давления (PSV) - Pressure Support Ventilation, вентиляция с двухфазным давлением в дыхательных путях (BIPAP, BiLevel, Biphasic) - biphasic positive airway pressure,

адаптивная поддерживающая вентиляция (ASV) - adaptive support ventilation, пропорциональная вспомогательная вентиляция (PAV, PAV+) - proportional assist ventilation) имеют преимущества перед любыми режимами, где параметры аппаратного вдоха полностью заданы врачом (A/CMV, PCV, SIMV) за счет лучшей вентиляции базальных отделов легких, предотвращения атрофии респираторных мышц, более равномерного распределения газа, сокращения длительности респираторной поддержки и частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (4). В настоящее время отсутствуют убедительные данные о преимуществе какого-либо из вспомогательных режимов респираторной поддержки. При применении управляемых режимов респираторной поддержки следует как можно быстрее перейти к режимам вспомогательной вентиляции.

Начальный выбор параметров респираторной поддержки (модифицировано из 4, 23)

При **начальной установке параметров респираторной поддержки** следует придерживаться следующего алгоритма:

1. Определите идеальную массу тела (ИМТ) для расчета дыхательного объема:
 - Для мужчин $ИМТ (кг) = 50 + 0,91 (Рост [см] - 152,4)$
 - Для женщин $ИМТ (кг) = 45,5 + 0,91 (Рост [см] - 152,4)$
2. Выберите режим вентиляции с заданным объемом.
3. Установите V_t 8 мл/кг ИМТ, PEEP 5 см вод.ст., FiO_2 40-100% для достижения SpO_2 88-95%
4. Установите частоту дыханий (ЧД, RR) для обеспечения минимально необходимого минутного объема дыхания (MV_E) для достижения целевого значения $PaCO_2$ (но не более 35/минуту для предотвращения высокого аутоPEEP)
5. Отрегулируйте скорость инспираторного потока (Flow) (обычный предел 40-80 л/мин) или инспираторное время (T_{insp}) (обычный предел 0,8-1,3 сек) для предотвращения инверсного соотношения вдоха к выдоху (более 1 к 1,2)
6. Уменьшайте V_t на 1 мл/кг каждые 2 часа до достижения $V_t = 6$ мл/кг ИМТ
7. Настройте PEEP в соответствии со рекомендациями раздела «Настройка PEEP» (при наличии показаний и отсутствии противопоказаний) и/или примените маневр рекрутирования альвеол (перед настройкой PEEP)
8. У пациентов с потенциально высокой рекрутабельностью альвеол и относительно низким риском угнетения гемодинамики можно использовать

маневры рекрутирования альвеол до применения протокола настройки РЕЕР (в соответствии с рекомендациями раздела «Маневры рекрутирования альвеол»).

9. При наличии противопоказаний к настройке РЕЕР, а также тяжелом ОРДС можно использовать положение лежа на животе (прон-позицию)

10. По возможности, перейдите на вспомогательный режим вентиляции (в большинстве ситуаций- режим PSV)

Настройка РЕЕР

Основным методом открытия коллабированных альвеол (а, следовательно, улучшения артериальной оксигенации) и предотвращения их коллапса является настройка РЕЕР.

В идеале величина РЕЕР является оптимальной при максимальном раскрытии коллабированных альвеол (максимальной функциональной остаточной емкости-ФОЕ), минимальном перераздувании уже открытых альвеол и минимальном влиянии на гемодинамику. Для этого при выборе величины РЕЕР следует учитывать потенциальную рекрутабельность альвеол и факторы, способствующие коллапсу альвеол извне - давление органов средостения, внутрибрюшное давление, внесосудистую воду легких, индекс массы тела). Величину оптимального РЕЕР следует настраивать индивидуально у каждого пациента с ОРДС и оптимизировать её в процессе проведения респираторной поддержки.

Основным дополнительным методом оценки рекрутабельности альвеол является компьютерная томография (КТ) легких, которую следует выполнять всем пациентам с критериями ОРДС (при доступности метода и транспортабельности пациента). При преобладании гомогенного повреждения по типу «матового стекла» по данным КТ потенциал рекрутирования чаще высокий

Не существует единого метода настройки РЕЕР. Наиболее часто применим эмпирический метод настройки РЕЕР или настройка РЕЕР по таблице FiO₂/РЕЕР.

Таблица 2.

Комбинации FiO₂/РЕЕР в соответствии с рекрутабельностью альвеол

FiO ₂	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6-0,7	0,8	0,9	1,0
РЕЕР	5	8	10	10	12	14	16	18	18	20	20	20-22	22	22-24

При внутрибрюшной гипертензии (давление в мочевом пузыре более 15 мм рт.ст.) величина РЕЕР должна быть не ниже 10 мбар.

При индексе массы тела выше 30 кг/м² величина РЕЕР должна быть не ниже 10-12 мбар.

Выбор метода настройки РЕЕР также может определяться доступностью дополнительных методов оценки физиологии дыхания - мониторинга конечно-экспираторного объема легких (end-expiratory lung volume -EELV), транспульмонального давления, статической петли «давление-объем». При открытии альвеол прирост конечно-экспираторного объема при увеличении РЕЕР должен быть выше ожидаемого. При настройке по транспульмональному давлению величина РЕЕР должна быть не ниже давления в пищеводе в конце выдоха. Величина нижней точки перегиба на статической петле «давление-объем» часто отсутствует и не соответствует величине «оптимального» РЕЕР.

Противопоказания к применению РЕЕР при ОРДС в большинстве случаев носят относительный характер, так как в большинстве ситуаций польза от применения РЕЕР превышает вред. К абсолютным противопоказаниям можно отнести следующие состояния:

- Недренированный пневмоторакс
- Буллезная эмфизема
- Бронхоплевральный свищ
- Трахеопищеводный свищ
- Нестабильная гемодинамика
 - рефрактерная артериальная гипотензия или снижение АД при применении РЕЕР на 20 мм рт.ст. и более,
 - жизнеугрожающие аритмии,
 - выраженная гиповолемия.

Положительный эффект от применения РЕЕР следует оценивать по следующим критериям:

1. Увеличение SpO₂
2. Изменение аускультативной картины легких: равномерное проведение дыхательных шумов, появление дыхания над дорсальными отделами легких, исчезновение феномена инспираторного открытия легких, слышимого как

задержка дыхательных шумов, исчезновение крепитирующих или влажных хрипов

3. Увеличение PaO_2/FiO_2
4. Уменьшение $PaCO_2$
5. Уменьшение площади и интенсивности инфильтративных теней на рентгенограмме органов грудной клетки
6. Уменьшение площади зон «матового стекла» и уменьшение рентгенологической плотности на компьютерной томограмме легких
7. Увеличение статической податливости респираторной системы
8. Увеличение податливости легких
9. Увеличение EELV выше ожидаемого
10. Отсутствие негативного эффекта на гемодинамические показатели

Маневр рекрутирования альвеол - это кратковременное повышение давления и объема в респираторной системе для открытия коллабированных альвеол. Показания и противопоказания к рекрутированию альвеол соответствуют таковым для настройки РЕЕР - их можно применять только у пациентов с высоким потенциалом рекрутирования и низким риском угнетения гемодинамики. Отсутствуют доказательства о положительном влиянии использования маневра «открытия» как на летальность больных с ОРДС, так и на длительность проведения ИВЛ, продолжительность лечения в ОРИТ и стационаре. Улучшение оксигенации у больных с ОРДС вследствие рекрутирования альвеол длится меньше, чем при адекватной настройке РЕЕР. Проведение маневра является небезопасным вследствие более выраженного негативного влияния на гемодинамику, чем настройка РЕЕР.

Рутинное применение **инверсного соотношения вдоха к выдоху** (более 1 к 1,2) не рекомендовано (23). При адекватной настройке РЕЕР и использовании маневров рекрутирования по показаниям положительный эффект от применения инверсного соотношения вдоха к выдоху не подтвержден в клинических исследованиях. Возможно использование инвертированного соотношения вдоха к выдоху как метода резерва.

Данные об эффективности применения **высокочастотной осцилляторной вентиляции легких, прон-позиции, сурфактант-терапии** при гриппе А(Н1N1) отсутствуют, не могут быть рекомендованы для рутинного применения. Возможно

их использование в некоторых случаях (подробно в протоколе ФАР «Диагностики и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома).

Экстракорпоральные методы обеспечения газообмена

При критической гипоксемии, высоких давлениях в дыхательных путях, сохраняющейся несмотря на соблюдение протокола респираторной поддержки, показано сочетание сверхмалого дыхательного объема с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в соответствии с **критериями начала ЭКМО** (категория доказательств 1A):

- $PaO_2/FiO_2 < 80$ мм рт.ст. (при PEEP выше 15 мбар)
- $pH < 7,2$
- Оценка по шкале повреждения легких (LIS) более 3 баллов.

Вопрос о месте проведения ЭКМО решается индивидуально в зависимости от региональных и локальных возможностей (транспортировка в ЭКМО-центр или проведение ЭКМО «на месте» силами выездных или локальных специалистов, обученных процедуре ЭКМО).

Прекращение респираторной поддержки

Вопрос о прекращении ИВЛ может быть поставлен только в условиях регресса ОРДС. Перед началом отлучения от ИВЛ необходима оценка общего состояния пациента. Принципиальными моментами готовности являются (4, 111):

- Отсутствие неврологических признаков отека головного мозга (например, можно отучать больных в вегетативном состоянии) и патологических ритмов дыхания,
- Полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание,
- Стабильность гемодинамики и отсутствие жизнеопасных нарушений ритма при скорости введения дофамина (добутамина) менее 5 мкг/кг/мин, мезатона в любых дозировках,
- Отсутствие признаков сердечной недостаточности (увеличение сердечного выброса в процессе снижения респираторной поддержки – показатель успешности отлучения),

- Отсутствие гиповолемии и выраженных нарушений метаболизма,
- Отсутствие нарушений кислотно-основного состояния,
- $PvO_2 > 35$ мм рт.ст.,
- Отсутствие выраженных проявлений ДВС-синдрома (клинически значимой кровоточивости или гиперкоагуляции),
- Полноценная нутритивная поддержка пациента перед и во время процесса «отлучения» от респиратора, компенсированные электролитные расстройства,
- Температура менее 38 град С.

Следующим этапом является оценка респираторной системы:

- PaO_2/FiO_2 более 300 мм рт.ст
- Уменьшение инфильтрации на рентгенограмме (и/или КТ) грудной клетки
- Увеличивающаяся в динамике статическая податливость
- Сопротивление дыхательных путей менее 10 мбар/л/с
- Индекс Тобина (f/V_t) менее 105,
- Жизненная емкость легких более 15 мл/кг
- Восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка.

При отсутствии возможности детально обследовать пациента и получить многочисленные данные, приведенные выше, следует использовать упрощенный протокол. В нем следует учитывать только два параметра: индекс PaO_2/FiO_2 , который должен быть выше 300 мм рт.ст. при PEEP мбар и отношение частоты вентиляции к дыхательному объему в литрах (f/V_T), которое должно быть меньше 105. Прогностическая ценность других параметров значительно ниже.

При достижении критериев готовности к отлучению и сохранении их в течение нескольких часов следует попробовать тест самостоятельного дыхания:

Тест спонтанного дыхания (23):

1. Установите режим CPAP/PEEP ≤ 5 мбарс PS ≤ 5 мбар
2. Оцените эффективность теста спонтанного дыхания в течение 30-ти минут

на основании следующих критериев:

- а) $SaO_2 \geq 90\%$ и/или $PaO_2 \geq 60$ мм.рт.ст.;

б) Спонтанный $V_t \geq 4$ мл/кг идеальной массы тела;

в) ЧД < 35 /мин;

г) рН $> 7,3$;

д) не нарастают признаки дыхательной недостаточности (не более 1 признака из перечисленных ниже):

- пульс $> 120\%$ от обычных значений более 5 минут
- значительное участие в дыхании вспомогательной мускулатуры
- парадоксальные движения передней брюшной стенки при дыхании
- обильное потоотделение
- жалобы на одышку.

3. В случае эффективности теста спонтанного дыхания в течение 30 минут, следует обсудить возможность отключения от респиратора и/или экстубации.

4. В случае неэффективности теста необходимо вернуться к предыдущим установкам вентилятора.

Для отлучения пациентов с ОРДС, возникшем на фоне хронической дыхательной недостаточности (ХОБЛ, ожирение, особенно, в сочетании с хронической гиперкапнией), неинвазивная вентиляция может быть методом выбора.

Подробный протокол респираторной поддержки при остром респираторном дистресс-синдроме изложен в клинических рекомендациях ФАР «Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома».

Стратегия инфузионной терапии

Увеличение содержания внесосудистой жидкости в легких при любой форме ОРДС сопровождается ухудшением газообмена и является предиктором неблагоприятного исхода заболевания. Стратегия инфузионной терапии при ОРДС влияет как на летальность, так и на отдаленные последствия у пациентов, переживших ОРДС. Рестриктивная стратегия при развитии шока (до ОРДС) и либеральная стратегия при развитии ОРДС ухудшают оксигенацию, повреждают легкие и повышают летальности (категория доказательств 2B). Рекомендована целенаправленная терапия, основанная на показателях гемодинамики и, при возможности, внесосудистой воды легких, с поддержанием отрицательного гидробаланса на протяжении 2-3 сут с момента развития ОРДС.

У пациентов с тяжелым ОРДС (PaO_2/FiO_2 менее 150 мм рт.ст. при РЕЕР более 5 мбар, и дыхательном объеме 6-8 мл/кг идеальной массы тела) использование нейро-мышечной блокады (цисатракурий) в течение первых 48 часов ОРДС улучшает выживаемость пациентов, не приводя к развитию нейро-мышечной слабости, вероятно, вследствие уменьшения вентилятор-ассоциированного повреждения легких (уменьшение волюмотравмы, ателектатического повреждения, уменьшение транспульмонального давления) (категория доказательств В)(85). Эти данные не могут быть экстраполированы на другие миорелаксанты (векуроний, панкуроний, рокуроний, пипекуроний) ввиду их стероидной структуры, несущей потенциальный риск развития миопатии.

Синхронизация пациента с респиратором, нейро-мышечная блокада

Для синхронизации с респиратором пациентам с ОРДС целесообразно применять седативные препараты и средства для наркоза (бензодиазепины, пропофол, севофлюран, клофелин, дексмететомидин). Адекватна седация при оценке по Ричмондской шкале агитации-седации (RASS) от -1 до -3 баллов (таблица 5). Пациентам с болевым синдромом, некупируемым ненаркотическими анальгетиками, к медикаментозной седации могут быть добавлены опиоиды. Рутинное применения миорелаксантов для синхронизации с респиратором противопоказано.

Глюкокортикостероиды

В случае рефрактерного шока, в особенности в сочетании с ОРДС, целесообразно использование низких доз стероидов: гидрокортизон – 300 мг/сут или метилпреднизолон – болюс 1 мг/кг с последующей суточной инфузией такой же дозы.

Антибактериальная терапия

С учётом характера патологического процесса в лёгких и тяжести состояния пациентам с благополучным преморбидным статусом в первые дни болезни антибактериальные препараты не показаны. У лиц с синдромом острого повреждения лёгких исключить в момент поступления ассоциацию с бактериальной инфекцией не представляется возможным. Кроме того, в некоторых случаях диагноз гриппа может быть выставлен ошибочно и пневмония

связана исключительно с бактериальной инфекцией. В этой связи, наряду с противовирусной терапией, показано назначение антибиотиков по протоколу терапии тяжёлой внебольничной пневмонии, согласно которому должна быть использована комбинация цефалоспоринов 3-й генерации с антипневмококковой активностью (цефтриаксон – 2,0 г/сут или цефотаксим 6,0 г/сут) с макролидами (азитромицин 0,5 г/сут или кларитромицин по 0,5 г дважды в сутки). В качестве альтернативной схемы может быть рассмотрено использование респираторных фторхинолонов – моксифлоксацин 0,4 г/сут или левофлоксацин по 0,5 г два раза в сутки в сочетании с цефтриаксоном или без такового. Для дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной инфекции показано определение уровня прокальцитонина в крови - более 2 нг/мл позволяет достоверно установить наличие бактериальной инфекции, менее 0,5 нг/мл - с высокой вероятностью исключает бактериальную инфекцию. При возможности исключения присутствия бактериальной инфекции по клинико-лабораторным признакам и данным микробиологического исследования антибиотики следует отменить. Проведение ИВЛ не должно служить основанием для назначения антибиотиков с профилактической целью. В случаях развития госпитальной (нозокомиальной), в том числе вентилятор-ассоциированной пневмонии, выбор схемы эмпирической АБТ проводят в соответствии с микробным пейзажем конкретного стационара/отделения и фенотипа резистентности возбудителей. В качестве возможных схем могут быть избраны: карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипенем), пиперациллин/тазобактам, цефаперазон/сульбактам. При высокой распространённости в ОПИТ MRSA (> 20% в этиологической структуре) или наличии факторов риска MRSA к обозначенным препаратам целесообразно добавление ванкомицина или линезолида. При получении результатов бактериологического исследования рассматривается необходимость коррекции избранной стартовой схемы. При выборе антимикробной терапии следует придерживаться следующей схемы (таблица 1).

Таблица 1. Антимикробная терапия при гриппе А (H1N1).

1. Грипп неосложненный у исходно здоровых лиц	Антибактериальная терапия не требуется
2. Грипп у скомпрометированных лиц (хр. заболевания, в т.ч. заболевания легких, беременность (без признаков бактериальной инфекции))	Азитромицин в/в 500 мг/стуки или Кларитромицин 1 г в сутки (у беременных и кормящих матерей не применять) Амоксициллин/клавулановая кислота 1,2 г 3 раза сутки. У больных в отделениях стационара м. б. использована терапия per os
3. Грипп, осложненный пневмонией при пребывании в отделении менее 5 дней	Амоксициллин/клавулановая кислота (1,2 г 3 раза в сутки) или цефотаксим (3-6 г), цефтриаксон (2-4 г) + азитромицин (500 мг) или кларитромицин (1 г) в/в
4. Грипп, осложненный пневмонией при пребывании в отделении более 5 дней	Левифлоксацин (1 г) или моксифлоксацин (400 мг) При резистентности к терапии или признаках деструкции — линезолид (1,2 г) или ванкомицин (2 г)
5. Грипп, осложненный пневмонией при пребывании в ОРИТ менее 5 дней	Левифлоксацин (1 г) или моксифлоксацин (400 мг) При резистентности к терапии или признаках деструкции — линезолид (1,2 г) или ванкомицин (2 г)
6. Грипп, осложненный пневмонией при пребывании в ОРИТ более 5 дней	Меропенем (3 г) или Имипенем/циластатин (2 г) + линезолид (1,2 г) или ванкомицин (2 г)
7. Грипп, осложненный пневмонией при пребывании в ОРИТ на ИВЛ	Меропенем (3 г) или Имипенем/циластатин (2 г) + линезолид (1,2 г) или ванкомицин (2 г)
8. Нейтропения в любое время лечения	Меропенем (3 г) или Имипенем/циластатин (2 г) + линезолид (1,2 г) или ванкомицин (2 г) Дальнейшая терапия — согласно данным микробиологических анализов

Критерии оценки качества

Событийные критерии оценки качества:

- применяли ли критерии оценки тяжести течения гриппа? (да/нет)
- проведена ли пульсоксиметрия при поступлении в стационар? (да/нет)
- назначена ли противовирусная терапия в соответствии с рекомендациями? (да/нет)
- назначена ли антимикробная терапия в соответствии с рекомендациями? (да/нет)

- соответствует ли методы терапии острой дыхательной недостаточности рекомендациям? (да/нет)
- установлен ли уровень РЕЕР при ИВЛ в соответствии с рекомендациями? (да/нет)
- при прогрессировании ОРДС оценены ли критерии для начала ЭКМО? (да/нет)

Временные критерии оценки качества:

- проводили ли ежедневный мониторинг пульсоксиметрии, оценку индекса PaO_2/FiO_2 , органной дисфункции? (да/нет)

Результативные критерии оценки качества:

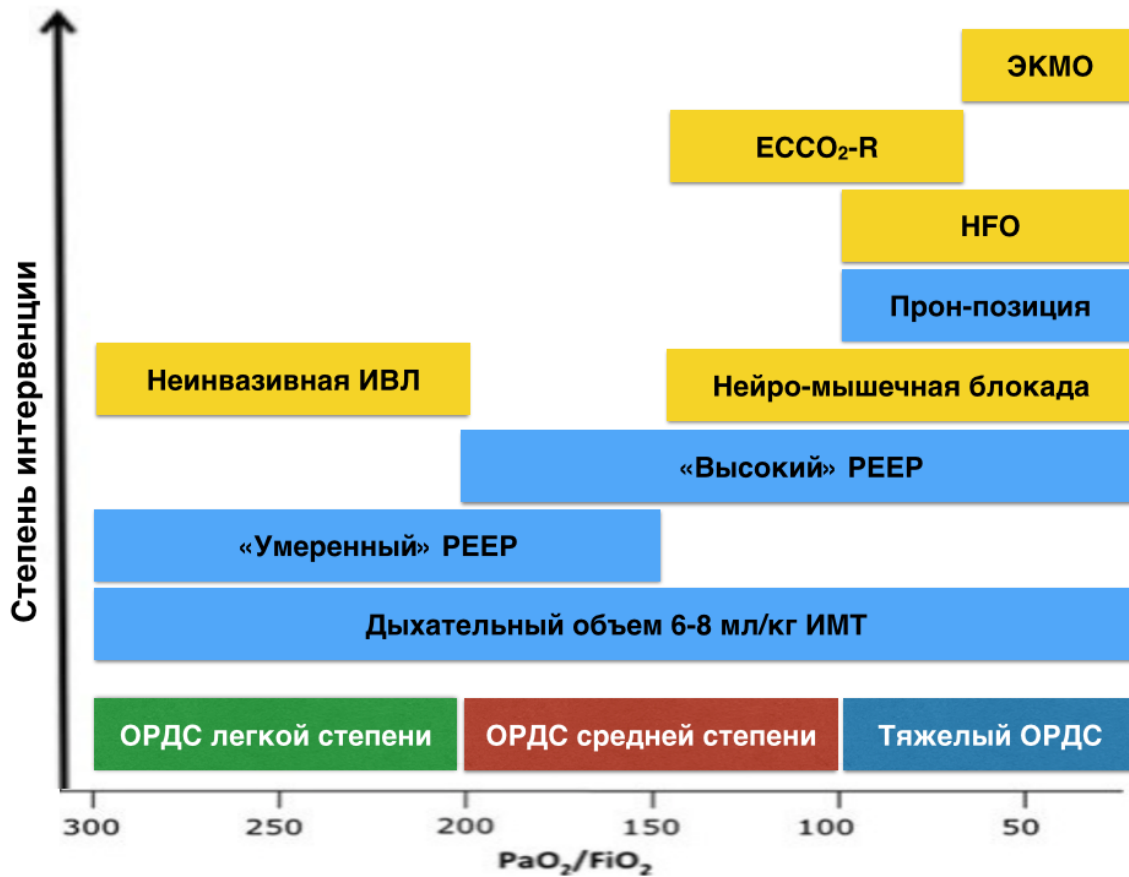
Приложение

Краткое описание клинического ведения пациентов с инфекцией, вызываемой вирусом пандемического гриппа А/Н1N1/09

Методы	Стратегия
Диагностика	ОТ-ПЦР предоставляет самый своевременный и чувствительный способ выявления инфекции. Результаты применения экспресс-тестов по диагностике гриппа (RIDT) являются непостоянными; отрицательный результат не исключает наличие инфекции гриппа. Следовательно, клинический диагноз в контексте местной активности гриппа должен приниматься во внимание для инициации лечения.
Антибиотики	В случае пневмонии — практическое лечение внебольничной пневмонии с соблюдением опубликованных руководящих принципов до получения результатов микробиологического анализа (например, 2-3 дня); впоследствии, в случае выявления патогена(ов), проводится терапевтическое лечение.
Противовирусная терапия	Рекомендуется раннее начало лечения с использованием осельтамивира и занамивира. Продление приема осельтамивира (по меньшей мере, в течение 10 дней) и увеличение дозы (до 150 мг для взрослых два раза в день) следует предусматривать при тяжелом течении заболевания. Известны спорадические случаи возникновения устойчивости к осельтамивиру, с осторожностью относиться к случаям, не отвечающим на прием данных препаратов.
Кортикостероиды	Назначать дозу системных кортикостероидов от умеренной до высокой НЕ рекомендуется в качестве дополнительного средства лечения при гриппе H1N1. Их польза не доказана, а воздействие может быть потенциально вредным.
Борьба с инфекцией	Стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем. В случае выполнения манипуляций, связанных с образованием аэрозолей, необходимо использовать соответствующий защитный респиратор, защиту для глаз, халаты и перчатки и проводить данные процедуры в вентилируемом надлежащим образом помещении, оборудованном естественной и/или принудительной вентиляцией в соответствии с требованиями эпидемиологической безопасности.
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), жаропонижающие средства	Возможно использование парацетамола или ацетаминофена, назначаемых перорально или в виде свечей. Избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) детям и молодежи (моложе 18 лет) вследствие риска развития синдрома Рейе.
Кислородная терапия	Контролировать насыщение кислородом и поддерживать SpO_2 на уровне выше 90% (в случае беременных женщин — выше 95%) с помощью носовых катетеров или маски. Высокая концентрация кислорода может потребоваться при тяжелой форме заболевания.
Беременность	Начинать лечение осельтамивиром на раннем этапе. НЕ лечить с помощью рибавирина. Данные о безопасности использования увеличенных доз противовирусных препаратов отсутствуют. Удостоверьтесь в том, что противомикробное лечение при вторичной инфекции является безопасным для этой группы пациентов. Избегать применения НПВС. Поддерживать SpO_2 на уровне выше 95%. Матери во время болезни и при приеме противовирусных препаратов могут продолжать грудное вскармливание.
Дети	Возможны неспецифические симптомы, поэтому клиницистам необходимо действовать с высокой долей осторожности. Детям нельзя давать аспирин. Необходимо начинать противовирусное лечение на раннем этапе.

- отсутствуют.

Схема 1. Степень интервенции в зависимости от тяжести ОРДС.



Литература:

1. http://www.who.int/csr/don/2009_10_23/en/
2. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/ru/>
3. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011 July; 8(7): e100105.
4. Denholm J.T., Gordon C.L., Johnson P.D. et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *MJA.* 2010; 192 (2): 84-86.
5. ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System, "Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study," *British Medical Journal*, vol.340, article c1279, 2010.
6. A. Campbell, R. Rodin, R. Kropp et al., "Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza," *Canadian Medical Association Journal*, vol. 182, no. 4, pp. 349–355, 2010.
7. A. A. Creanga, T. F. Johnson, S. B. Graitcer et al., "Severity of 2009 pandemic influenza a (H1N1) virus infection in pregnant women," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 115, no. 4, pp. 717–726, 2010.
8. C. Fuhrman, I. Bonmarin, A. C. Paty et al., "Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July-15 November 2009," *Euro Surveill*, vol. 15, no. 2, Article ID pii: 19463, 2010.
9. Arias C.F., Escalera-Zamudio M., Soto-del Rio M. et al. Molecular anatomy of 2009 influenza virus A(H1N1) // *Arch. Med. Res.* 2009; 40: 643-654.
10. Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans // *Science.* 2009; 325 (5937): 197-201.
11. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. WHO, 2010.
12. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И. Грипп. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Изд. МИА (Медицинское информационное агентство). М. 2012. С. 491.

13. С.Н.Авдеев, А.С.Белевский, А.В.Власенко и соавт. Методические рекомендации по интенсивной терапии больных тяжелой высокопатогенной вирусной инфекцией. Методические рекомендации. Москва, 2009, 32 с
14. Рахманов А.Г., Полушин Ю.С., Яковлев А.А., Алексеев А.М., Антонов М.М., Вашукова С.С., Комарова Д.В., Кузьмин А.В., Мусатов В.Б., Федуняк И.П., Храпов К.Н. Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа H1N1 (опыт работы СПб ГУЗ Клинической инфекционной больницы им. С.П. Бот-кина). 2009.
15. De Clercq E. Antiviral agents active against influenza A viruses. *Nat. Rev. Drug. Disc.* 2006, Vol. 5, 1015-1021.
16. Л.В.Колобухина, Н.А.Малышев, Л.Н.Меркулова и соавт. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больных гриппом. *Русский медицинский журнал* 2008; 23: 6-12
17. С.Я.Логинова, С.В.Борисевич, В.А.Максимов и соавт. Изучение лечебной эффективности нового отечественного препарата Ингавирин в отношении возбудителя гриппа А (H3N2). *Антибиотики и химиотерапия* 2008; 53: 7-8.
18. А.И.Грицан, А.И.Ярошецкий, А.В.Власенко и соавт. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. *Анестезиология и реаниматология* 2016; 61(1): 62-70.