

## **Грипп А (H1N1) sw1: клинические аспекты, диагностический алгоритм и стратегия лечения**

**Чучалин А.Г.,**

д.м.н., профессор, академик РАМН,  
директор ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России,  
тел.: +7 (495) 465-5264, e-mail: pulmo\_fmba@mail.ru

**Колобухина Л.В.,**

д.м.н., профессор, член Научного Совета по вирусологии РАМН,  
заведующий лабораторией респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных средств  
ФГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Минздравсоцразвития России,  
тел.: +7 (499) 193-0468, +7 (499) 193-1593 доб. 168, e-mail: adorob@mail.ru

---

**В апреле 2009 г. мир оказался на пороге первой в новом тысячелетии пандемии гриппа, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) sw1. Идентифицированный вирус оказался реассортантом вирусов птичьего, свиного и человеческого происхождения. Самыми уязвимыми оказались следующие категории пациентов: дети, беременные женщины, люди, страдающие ожирением. Наиболее грозным осложнением этой инфекции является пневмония, которую условно можно разделить на 3 типа: I тип развивается в первые 2 дня от начала заболевания и преобладают симптомы интоксикации и синдром острого повреждения легочной ткани, вызванного вирусом гриппа; II тип – пневмония, обусловленная присоединением бактериальной инфекции; III тип – пневмония конца 2-ой недели от начала заболевания гриппом, развивающаяся у части больных с измененным иммунологическим статусом (как правило, возбудителем пневмонии у этой категории пациентов является грамотрицательная флора). Опыт пандемии обогатил врачебное сообщество необходимыми знаниями в области ранней диагностики, профилактики и предотвращения последствий вирусной инфекции, вызванной гриппом А (H1N1) sw1.**

---

**Ключевые слова: пандемия, грипп А (H1N1) sw1, пневмония, диагностика, лечение.**

---

## **Influenza A (H1N1) swl: clinical aspects, diagnostic algorithm and treatment strategy**

**Chuchalin A.G.,**

Ph.D., MD, professor, member of Russian Academy of Medical Sciences,  
Director of Institute of Pulmonology of Russian Federal medicine-biology Agency,  
phone: +7 (495) 465-5264, e-mail: pulmo\_fmiba@mail.ru

**Kolobukhina L.V.,**

Ph.D., MD, professor, member of Scientific Council for Virology of Russian Academy of Medical Sciences,  
Chief of Laboratory of respiratory virus infections with drug approbation of  
D.I. Ivanovsky Institute of Virology of Russian Ministry of Health and Social Development,  
phone: +7 (499) 193-0468, +7 (499) 193-1593 ad. 168, e-mail: adorob@mail.ru

---

**In April, 2009 the World turned out to be on the threshold of the first in the new millennium pandemics of influenza provoked by influenza A (H1N1) swl virus. Identified virus was avian-swine-human reassortant. The following categories of population were turned to be the most vulnerable: children, pregnant women, and persons with adiposity. Pneumonia is the most terrible complication of this infection and could be divided into 3 types: the I type develops during the first 2 days of the disease, and intoxication and acute virus-associated injury of lung tissue dominates; II type – pneumonia linked with bacterium infection; III type – pneumonia of the end of the second week, which develops in a part of patients with immunological deviations (as a rule, etiological agents of this type of pneumonia belong to gram negative flora). Pandemia experience enriched medical community by necessary knowledges in the area of early diagnostics, prophylaxis and prevention of consequences of the pandemic linked with influenza A (H1N1) swl.**

---

**Key words: pandemic, influenza A (H1N1) swl, pneumonia, diagnostics, treatment.**

---

Эпидемии и пандемии гриппа сопровождают человечество на протяжении многих столетий. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, являются самыми распространенными заболеваниями в мире, так как восприимчивость к ним всеобщая. Вирус гриппа способен вызывать частые эпидемии и пандемии в масштабах всего Земного шара, которые являются проблемой мирового значения. За эпидемический период переболевает до 20 % населения. Тяжелые и осложненные формы гриппа регистрируются, даже когда заболеваемость носит сезонный характер. По данным ВОЗ, ежегодно от гриппа и его осложнений умирает от 200 до 500 тыс. человек. Число больных с тяжелыми и

осложненными формами гриппа значительно возрастает в период эпидемий и пандемий. На тяжесть течения гриппа влияет множество факторов: генетическая и антигенная характеристика возбудителя, хронические заболевания сердечнососудистой системы, органов дыхания, сахарный диабет, ожирение, онкологические и другие заболевания. Группами риска по тяжести течения заболевания и развитию осложнений являются дети в возрасте до 5 лет и беременные женщины. В качестве особо уязвимой группы необходимо рассматривать пациентов с крайне ослабленным иммунитетом, так как они высокочувствительны к инфекции, которую особенно трудно лечить, и у них с большей вероятностью формируется устойчивость к противовирусным препаратам. Число пациентов с тяжелыми формами гриппа, поступающих в стационар, может колебаться от 20 до 1 000 на 100 000 населения.

В апреле 2009 г. мир оказался на пороге первой в новом тысячелетии пандемии гриппа, вызванной новым вирусом гриппа А (H1N1) sw1. Эпидемическая ситуация свидетельствовала о формировании стойких вспышек инфекции и увеличении количества стран, вовлеченных в этот процесс. В связи с реальной угрозой пандемии, ВОЗ приняла решение о повышении уже действующего уровня угрозы пандемии с 5-го до 6-го, максимального, уровня. Это означает, что увеличение количества и распространённости эпидемических очагов неизбежно приведет к возникновению глобальной пандемии. Стало ясно, что на реализацию плановых мероприятий и их координацию, борьбу с надвигающейся пандемией, отпущен минимальный отрезок времени.

В период с марта 2009 г. по январь 2010 г. вирус быстро распространился по многим странам и континентам, заболеваемость была зарегистрирована более чем в 210 странах. Заболели более 1.5 млн. человек. По информации, представленной ВОЗ, CDC (Centers for Disease Control and Prevention), ECDC (European Department of CDC), количество летальных случаев от лабораторно подтвержденного пандемического гриппа в мире составляет более 17.4 тыс.. Наиболее пострадавшими регионами оказались Америка (более 8.1 тыс. случаев смерти) и Европа (более 4.6 тыс. случаев смерти). Сегодня это не только исторический факт, но и богатый врачебный опыт, и научные знания в области патогенеза, лечения и диагностики гриппа.

Чтобы понять, с чем столкнулись научное и врачебное сообщества в период пандемической вспышки гриппа 2009–2011 гг., необходимо обратиться к летописи пандемий прошлого XX века. Вирусы гриппа А широко распространены в биосфере и способны поражать людей, млекопитающих и птиц. В процессе тесного популяционного взаимодействия животных и людей происходит интенсивный обмен между циркулирующими вирусами. Вирус гриппа А обладает способностью к изменению

структуры своих поверхностных белков, и для него характерно два типа изменчивости. В случае точечных мутаций в вирусном геноме и аминокислотных замен в HA (гемагглютинине) и NA (нейраминидазе) речь идёт о так называемом антигене дрейфа, с чем связаны локальные вспышки и спорадические случаи заболевания. Второй тип изменчивости – антигенный шифт – реассортация генов в условиях одновременного инфицирования восприимчивых клеток вирусами гриппа человека и животных с полной заменой одного или обоих поверхностных белков (HA и NA), в результате появляется принципиально новый вариант вируса, способный вызывать гриппозные пандемии.

Появление шифтовых вариантов вируса гриппа А в неиммунной человеческой популяции вызвало пандемию печально известной «испанки» в 1918 г. (H1N1), унесшую, по разным данным, от 20 до 40 млн. жизней; «азиатского гриппа» в 1957 г. (H2N2), когда погибло около 4 млн. человек; гонконгского гриппа в 1968 г. (H3N2) – количество погибших составило 1 млн.

человек. Все эти пандемии имели ряд сходных особенностей (рис. 1–3):

- это был новый штамм возбудителя, который заместил прекративший циркуляцию в человеческой популяции предшествующий вирус;
- заболевали преимущественно молодые, здоровые люди;
- течение пандемий имело фазный характер (как правило, три волны);
- тяжесть заболевания и количество осложненных форм с летальным исходом возрастали от первой волны к третьей.

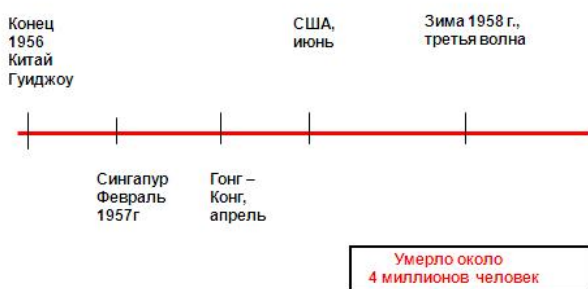
1

### Пандемия гриппа А (H1N1), 1918 – 1919 гг.



2

### Пандемия гриппа А (H2N2), 1957г., «азиатский грипп»

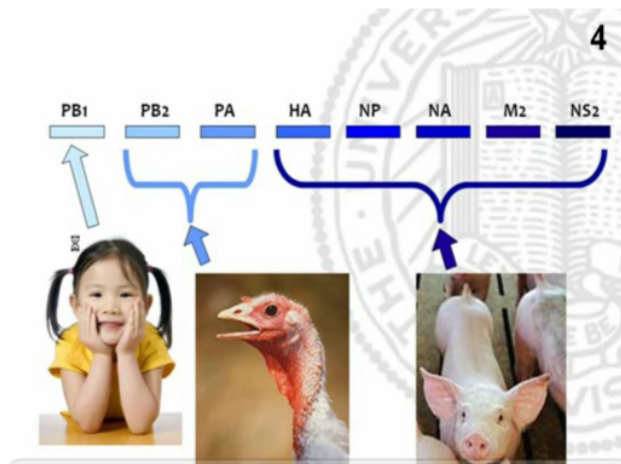


3

### Пандемия гриппа А (H3N2) 1968 г., Гонг - Конг



Современная пандемия, начавшаяся в 2009 г., этиологически связана с вариантом вируса гриппа А (H1N1) sw1 (swine-like), который является реассортантом двух генотипов вируса гриппа А (H1N1) свиней: «американского» (источник сегментов PB2, PB1, PA, NA, NP и NS) и «европейского» (источник NA и M) (рис. 4).



#### Пандемия гриппа 2009 – 10 гг. (сценарий «азиатского гриппа»)

- Число заболевших превысит 40 мил. человек.  
Врачебная помощь потребуется более 25 миллионам человек.
- Число больных, направленных в стационары – 400 тысяч человек
- Число больных блоков интенсивной терапии превысит 100 тысяч человек
- Число больных на вентиляции 40 тысяч человек
- Число смертельных исходов превысит 100 000 человек

В начале пандемии 2009 г. новый пандемический вирус гриппа А (H1N1) sw1 не вызывал тяжёлых случаев заболевания, но, быстро распространяясь и взаимодействуя с сезонным и птичьим вариантами, он мог мутировать, повысить свои патогенные свойства и стать агрессивным, вызывая более тяжёлые формы инфекции с увеличением числа летальных исходов. Необходимо было понять, какую нагрузку будут испытывать органы здравоохранения в сложившейся ситуации. В этой связи в Гарвардском университете были разработаны математические модели двух возможных сценариев развития пандемии: вариант «испанки» и «азиатский» вариант с более мягким течением (рис. 5). Анализ эпидемической ситуации по пандемическому гриппу в мире показал, что в 2009 году были зарегистрированы две волны заболеваемости: в период пика первой волны (июль–август 2009 г.) еженедельно регистрировалось от 25 до 30 тыс. лабораторно подтвержденных случаев заболевания, в сентябре отмечалось снижение заболеваемости с еженедельной регистрацией до 2.5 тыс. случаев. Начиная с октября 2009 года, вновь отмечался рост заболеваемости – до 29 тыс. лабораторно подтвержденных случаев еженедельно. Согласно данным CDC, на конец января 2010 года в США насчитывалось около 57 млн. человек, переболевших пандемическим гриппом А (H1N1) sw1, среди них за сезон пандемии гриппа было госпитализировано от 183 до 378 тыс. больных и умерло от 8 330 до 17 160 больных. Эти данные соответствуют «азиатскому» сценарию гриппа.

С каплями влаги и частицами пыли вирус гриппа попадает в организм человека через дыхательные пути, где в клетках эпителия слизистой оболочки происходит его репродукция.

Инфекционный цикл очень короткий и составляет 6-8 ч. При попадании в дыхательные пути одной вирусной частицы уже через 8 ч количество инфекционного потомства достигает  $10^3$ , а к концу суток  $10^{27}$ . Заболевший человек при кашле распространяет до 1 млн. вирусных частиц (рис. 6). Восприимчивость к вирусным инфекциям в значительной степени зависит от состояния организма, например наличия хронических заболеваний органов дыхания и неблагоприятного воздействия окружающей среды.



Лето в 2010 г. стало самым жарким в центральной части России за всю историю метеонаблюдений. В условиях аномально жаркой погоды, горения торфа и лесных пожаров содержание загрязняющих веществ в атмосферном воздухе ряда регионов превышало гигиенические нормативы по оксиду углерода в 5.4 раза, по диоксиду азота – в 2.2 раза, по взвешенным веществам – в 16.6 раза (рис. 7). Токсичные вещества (угарный газ, окислы азота, взвешенные вещества, фенолы), находящиеся в смоге, с дыханием поступают в организм человека из атмосферного воздуха и действуют как на органы дыхания, так и на сердечнососудистую, центральную нервную и мышечные системы, кровь и кроветворные органы, систему иммунитета. И как следствие – резко возросла обращаемость населения в медицинские учреждения и станции скорой и неотложной помощи по поводу сердечнососудистых заболеваний. Обращаемость по поводу заболеваний органов дыхания в июле 2010 г. составила свыше 18.8 тысяч случаев, а в августе – уже более 20.1 тысячи, среднее число обращений за сутки в июле – порядка 1.3 тысячи, а в августе более 1.5 тысяч. Рост смертности в Москве в июле 2010 г. составил 50.7 %. В регионах, которые пострадали от страшнейших пожаров и задымлений, этот показатель достигал 18.4 %, а в среднем был на уровне 10.6 %. И конечно, люди, пострадавшие от смога, особенно чувствительны к переохлаждению, инфекциям дыхательных путей, вирусным заболеваниям.

Поэтому в сезон подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ 2010–2011 гг. наблюдалось значительное превышение эпидемических порогов во многих регионах России. Приобретенный нами опыт ведения тяжелых больных пандемическим гриппом оказался предельно актуален и для сегодняшнего дня.

## Клинические аспекты гриппа

8

- Тяжелые формы заболевания
- Сопутствующие заболевания
- Беременность и грипп
- Респираторная поддержка
- Системные эффекты гриппа
- Эффективные и безопасные лекарственные средства

Как же правильно определять тяжёлые формы гриппа, каковы их критерии, каковы признаки форм заболевания, требующих нестандартных методов лечения и организации оказания экстренной помощи больным, включая реанимационные мероприятия. Необходимо учитывать, что пандемическим гриппом заболевали преимущественно пациенты с сопутствующей патологией

(сахарный диабет, бронхиальная астма, артериальная гипертония и т.д.). Предельно острой проблемой оказалось течение пандемического гриппа у беременных женщин. У этой категории пациентов грипп протекал тяжело и наиболее драматично, включая смертельные исходы. И сегодня сформированы реальные клинические рекомендации, которые помогут защитить беременную женщину от тяжелых форм гриппа. Респираторная поддержка – еще одна актуальная проблема, которую мы обсуждали с нашими ведущими анестезиологами. Как выяснилось, наименее подготовленными врачи оказались именно в плане организации помощи больным, нуждающимся в респираторной поддержке. Сформировалась принципиально иная тактика лечения, которая ранее никогда в истории гриппа не применялась (рис. 8).

Органом-мишенью при гриппе является респираторный тракт. Наиболее грозным осложнением этой инфекции является пневмония, которую условно можно разделить на 3 типа: I тип развивается в первые 2 дня от начала заболевания, когда бактериальное воздействие минимально, и в основном преобладают симптомы интоксикации и синдром острого вызванного вирусом повреждения лёгочной ткани, который может трансформироваться в острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) (рис. 9–10). Подобного рода пневмония всегда протекает тяжело, о чём могут свидетельствовать признаки острой дыхательной недостаточности (ОДН): число дыхательных экскурсий составляет 30 и более в мин., в акте дыхания участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки и брюшного пресса, сатурация кислорода ( $Sa O_2$ ) менее 90 %. Кашель, как правило, носит непродуктивный характер, но может сопровождаться отделением скудной кровянистой мокроты, его появление усугубляет тягостное чувство одышки, нарастает

цианоз. При аускультации легких определяются характерные крепитирующие хрипы: на высоте вдоха они влажные, выслушиваются преимущественно в базальных отделах лёгких. При рентгенографии грудной клетки выявляют двусторонние сливные инфильтративные затемнения, расходящиеся от корней легких. Чаще всего наиболее выраженные изменения находятся в базальных отделах легких. Также может присутствовать и небольшой плевральный или междолевой выпот. Наиболее частыми рентгенологическими признаками являются синдром «матового стекла» и консолидация с хорошо очерченной бронхограммой. Достаточно часто выявляются двусторонние и мультидолевые легочные инфильтраты. Наличие инфильтратов в 4 и более зонах лёгких и двустороннее поражение лёгких ассоциируются с более плохим прогнозом пациентов. Дифференциальный диагноз необходимо проводить с некардиогенным отёком лёгких.

9

**Гриппозная пневмония  
(первичная)**

- **1 – ый тип. Пневмония первых двух дней заболевания.**
- **Этиология вирусная (H1N1)**

10

**Первичная вирусная  
пневмония**

- Первые два дня острого респираторного заболевания.
- Этиология вируса H1N1 подтверждена молекулярными методами (RT-PCR)
- Отсутствуют доказательства бактериальной природы
- Опасификация альвеол в базальных отделах легких
- Острая дыхательная недостаточность

Вторичная пневмония обусловлена присоединением бактериальной инфекции и встречается у значительной части пациентов, перенесших грипп. Доля таких больных составляет более 25 %. Вирус гриппа А поражает эпителиальные клетки трахеи и бронхов, что способствует адгезии микроорганизмов и последующей их инвазии в дыхательные пути. Пневмония развивается в конце 1-ой – начале 2-й недели с момента заболевания гриппом. Наиболее частыми ее возбудителями являются *Streptococcus pneumoniae* (48 % случаев), *Staphylococcus aureus* (19 %). На 3-м месте среди распространенных патогенов, приводящих к развитию пневмонии, находится *Haemophilus influenzae* (рис. 11). При вирусно-бактериальной пневмонии в мокроте обнаруживают как вирусы, так и бактерии. Клиническая картина характеризуется прогредиентным течением гриппа. Температура тела не нормализуется, сохраняются и другие признаки вирусной интоксикации, к которым присоединяется влажный кашель. При аускультации лёгких выслушиваются как сухие рассеянные, так и влажные хрипы. Характерной особенностью вторичной пневмонии при



гриппе является усиление кашля, увеличение его продолжительности. Он становится мучительным для больного. Нарастают общие интоксикационные проявления: повышается температура тела, усиливается потоотделение, снижается аппетит. Пациенты могут жаловаться на боль в грудной клетке, связанную с актом дыхания. Мокрота становится гнойной, иногда кровянистой, а при рентгенологическом исследовании выявляются консолидирующие пневмонические очаги и диффузные инфильтраты. Пневмония у больных, перенесших грипп, приобретает затяжной характер, период выздоровления может занимать до 2–3 мес.. Особенно тяжело протекает пневмония, возбудителями которой являются метициллин-резистентные штаммы *S. aureus*. Клиническая практика свидетельствует, что данная форма заболевания часто осложняется развитием абсцессов лёгкого с летальностью, достигающей 70 %. У группы больных грипп как системное заболевание приводит к очень грубым изменениям в иммунологическом статусе. И, как правило, возбудителем пневмонии у этой категории пациентов является уже грамотрицательная флора. Это III тип пневмонии – пневмония конца 2-ой недели от начала заболевания гриппом (рис. 12).

**Гриппозная пневмония 11**  
**(вторичная)**

- **2 – ой тип.** Пневмония конца первой и начала второй недели от начала заболевания – вирусно – бактериальной этиологии (*St. Pneumonia*, *St. aureus* и др. возбудители)

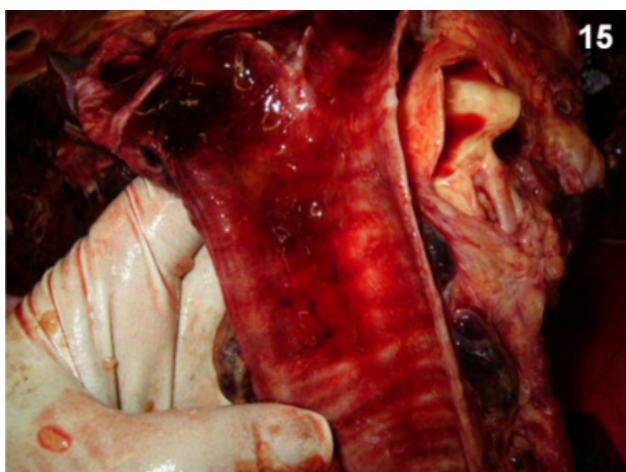
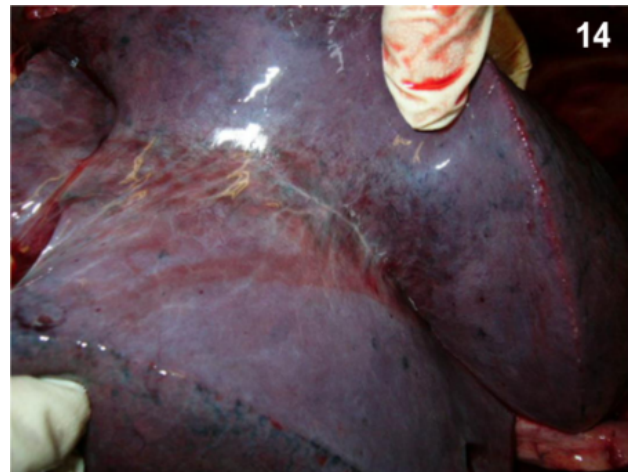
**Гриппозная пневмония 12**  
**(третичная)**

- **3-ий тип.** Пневмония после 14 дня от начала заболевания; возбудители - грамотрицательная флора.

Тяжёлые формы гриппа сопровождаются системными сосудистыми изменениями, выраженными геморрагическими изменениями во внутренних органах и головном мозге – признак «шапочка кардинала» (рис. 13). Такие больные практически не выживали. У этих пациентов развивались очень глубокие мультиорганные изменения. Признак, указывающий на системный характер поражения при гриппе – это появление кожных васкулитов, за которыми следуют грубые геморрагические изменения внутренних органов (рис. 14).

Трахеит и бронхит носили тотальный или очаговый характер с характерными признаками десквамации и повреждения эпителия, метаплазией и воспалительной инфильтрацией подслизистого слоя в сочетании с очаговым клеточным некрозом. В 52.9 % аутопсийных наблюдений встречался очаговый, умеренно выраженный бронхиолит. В

результате таких изменений слизистая оболочка трахеи и бронхов приобретает малиновый цвет (рис. 15). Этот признак ни с чем нельзя спутать: он встречается при 2 состояниях у человека: при сибирской язве и тяжёлых формах гриппа, с которыми мы столкнулись в эпидемическом сезоне 2009 г..



### Диагностический алгоритм <sup>16</sup>

- Клиническая картина
- Эпидемиологический анамнез (эпидемиологический кластер)
- Синдром дыхательной недостаточности
- Синдром гемодинамической нестабильности
- Рабдомиолиз
- Почечная недостаточность
- Синдром гематологических изменений
- Неврологические синдромы
- Гипоксемия – сатурация кислорода ниже 90 %

Для тяжёлого течения гриппа, осложненного первичной вирусной пневмонией или ОРДС, характерно очаговое или диффузное повреждение лёгочной ткани, внутриальвеолярный отёк, десквамация и метаплазия альвеолярного эпителия, внутриальвеолярные кровоизлияния, микротромбы в артериолах и венах. Наличие гиалиновых мембран по контуру альвеол при гистологическом исследовании свидетельствует о развившемся ОРДС. У пациентов, перенёсших вирусную пневмонию, в отдаленные сроки наблюдения выявляются рентгенологические признаки организуемой пневмонии и фиброза легочной ткани. Среди других осложнений следует указать на возможность развития инфекционно-аллергического миокардита, перикардита. Эпидемии и

пандемии гриппа сопровождаются в последующем постэпидемическом периоде ростом числа больных бронхиальной астмой, нефритом, сахарным диабетом и другими заболеваниями.

Мониторинг эпидемиологических, вирусологических и клинических характеристик пандемического гриппа позволил разработать диагностический алгоритм, и его использование рекомендовано врачам России. Большое значение, конечно, имеет оценка клинической картины. Целый ряд признаков, указывает на предельно тяжёлое состояние пациента. Клиническая картина тяжёлого гриппа – это не только лихорадочный период, не только повышение температуры и головная боль. Следует помнить, что ранняя диагностика – это залог успешной защиты больного от тяжёлого течения гриппа и его осложнений. Предельно важен эпидемиологический анамнез, и надо уметь его собирать. Каждый пациент, заболевший тяжёлым гриппом, имел контакт либо в семейном очаге, либо имела место иная эпидемиологическая ситуация, например принадлежность к организованному коллективу (студенты, солдаты и т.п.). Особое внимание в диагностическом алгоритме приобретает оценка синдрома дыхательной недостаточности. Важно научиться видеть больных с начинающейся дыхательной недостаточностью, т.к. позже начнётся каскад изменений, которые могут стать необратимыми. Предельно сложная категория – больные, у которых развивается синдром гемодинамической нестабильности. Эти пациенты напоминают больных с инфарктом миокарда. Причины развития нестабильности гемодинамики могут быть разными: поражение миокарда, кровоизлияние в надпочечники, головной мозг и другие органы. Очень важно правильно оценить синдром рабдомиолиза или миастении, который является следствием вирусемии. Врачи г. Читы, где в 2009 г. вспышка пандемического гриппа была особенно тяжёлой и трагической, заметили, что чем сильнее мышечные боли, сопровождающие развитие рабдомиолиза, тем быстрее развивается острая дыхательная недостаточность. У больных с тяжёлыми формами гриппа часто наблюдалось изменение состава периферической крови: лейкопения, тромбоцитопения, лимфопения. Грозным признаком тяжёлого течения гриппа А (H1N1) sw1 является быстрое прогрессирование дыхательной недостаточности: одышка более 25 дыханий в минуту и гипоксемия – сатурация кислорода по показаниям пульсоксиметрии менее 90 % (рис. 16). Эти признаки, как правило, развиваются через 2–5 дней после появления типичных симптомов гриппа и являются основными клиническими ориентирами для экстренной госпитализации больных в блок интенсивной терапии.

Программа обследования обязательно должна включать в себя развёрнутый анализ крови, анализ мокроты, если таковая есть, электрокардиографическое обследование. Биохимический анализ крови, особенно при подозрении на рабдомиолиз, имеет большое

значение. Всем больным показана в ранние сроки рентгенография органов грудной клетки. Клинические вирусологи и вирусологические лаборатории обязательно должны подтвердить диагноз (рис. 17). Пандемический грипп изменил наше представление о стратегии его лечения. Впервые сформировалось понятие «базисной» антивирусной терапии, которая является важной составляющей комплексного лечения гриппа. Анализ течения и исходов пандемического гриппа показал, что во всех тяжёлых и летальных случаях отсутствовала своевременная противовирусная терапия, либо применялись лекарственные средства с низкой эффективностью. Во многом клиническая эффективность лечения гриппа, вызванного вирусом А (H1N1) sw1, определялась своевременно проведенной базисной терапией. Антивирусная терапия эффективными этиотропными препаратами должна быть начата не позднее 48 ч от появления первых симптомов болезни, лучше в первые 36 ч, это обеспечит клинический эффект и предупредит развитие тяжёлых форм гриппа, осложнений и снизит риск летальных исходов. Лечебные программы тяжёлых форм гриппа, осложненных пневмонией, включают в себя адекватную респираторную поддержку. Одной из главных составляющих лечения пневмонии у пациентов с осложненными формами болезни является антибактериальная терапия. При постановке диагноза, согласно существующим международным рекомендациям, она должна быть назначена в течение ближайших 4 ч. Это один из тех индикаторов, по которым оценивают качество оказания лечебной помощи. Тяжёлым больным антибиотики вводят внутривенно. В стартовой эмпирической терапии этого осложнения используются цефалоспорины III или IV поколения, карбапенемы, фторхинолоны IV генерации. Однако, если высока вероятность стафилококковой колонизации, следует применять ванкомицин или линезолид (рис. 18).

**17**

### Программа обследования

- Анализ крови
- Анализ мочи
- Анализ мокроты
- Биохимия крови
- ЭКГ
- Рентгенография органов грудной клетки
- Генетическое исследование

**18**

### Лечебный алгоритм

- Базисная антивирусная терапия – стартовая терапия
- Респираторная поддержка
- Антибиотики
- Другие методы лечения

Пандемия гриппа XXI века остро поставила вопрос о безопасном и эффективном лечении, так как выбор высокоэффективных препаратов оказался весьма ограничен. Вирусы

гриппа А способны формировать резистентность к этиотропным противовирусным препаратам. Вирусологический мониторинг свидетельствует о том, что некоторые штаммы сезонного гриппа резистентны к осельтамивиру. Особенностью пандемического вируса гриппа А (H1N1) sw1 является его исходная резистентность к препаратам адамантанового ряда – ремантадину и амантадину, но сохранена чувствительность к Тамифлю®. ВОЗ в течение 2009–2011 гг. проводит мониторинг чувствительности циркулирующих штаммов к противовирусным препаратам и, в случае появления резистентности пандемического штамма к Тамифлю®, альтернативой является Реленза® – противовирусный препарат, действующий, как и осельтамивир, на нейраминидазу вируса гриппа А. Препарат вводится ингаляционно по 5 мг. Но, страдающим аллергией, бронхиальной астмой, лечение препаратом Реленза® противопоказано. Описаны случаи анафилактического шока и тяжёлого астматического статуса. Из лекарственных препаратов, выпускаемых в России, следует отметить Ингавирин® – противовирусный препарат с доказанной эффективностью в отношении «сезонных» штаммов вируса гриппа А, В и ряда ОРВИ негриппозной этиологии у взрослых больных (рис. 19). В период циркуляции вируса гриппа А (H1N1) sw1 (сезон 2009–2010 гг.), было проведено открытое сравнительное исследование клинической эффективности Ингавирина® при лечении больных гриппом, вызванным пандемическим вирусом у взрослых, в котором была показана высокая терапевтическая эффективность препарата, сопоставимая с эффективностью Тамифлю®.

**Базисная противовирусная терапия – стартовая терапия** 19

- Тамифлю®
- Реленза®
- Ингавирин®

**Респираторная поддержка** 20

- Кислород
- Сальбутамол или беродуал
- Ласольван или ацетилцистеин
- Неинвазивная вентиляция легких
- Механическая вентиляция легких

В начале пандемии ВОЗ рекомендовала использовать Тамифлю® по 75 мг 2 раза в день. Но, уже через 3 мес. в тяжёлых случаях были рекомендованы более высокие дозы препарата, а применение – в течение более длительного периода времени (доза увеличивается в 2 раза – 150 мг 2 раза в день). В случае, когда больной находится на искусственной вентиляции легких, доза противовирусных препаратов может быть увеличена

в 4 раза. Если в первые 6 ч после приема 1 дозы Ингавирина<sup>®</sup> врач не видит эффекта снятия симптомов интоксикации, снижения температуры (симптомы интоксикации выходят на 1-ое место; температура важна, и на неё можно какое-то время не ориентироваться), рекомендуется назначить еще 1 дозу препарата, т.е. не 1 капсулу (90 мг) в день, а 2 – 180 мг в сутки. У определенной категории больных возможно одновременное назначение двух противовирусных препаратов – Тамифлю<sup>®</sup> и Ингавирина<sup>®</sup>. Важный урок, который был извлечен из опыта пандемии, – каждый больной нуждается в индивидуальном титровании дозы противовирусного препарата.

Лечебная программа тяжёлых и осложнённых форм гриппа включает в себя адекватную респираторную поддержку. Существует 3 способа такой поддержки: ингаляция чистым медицинским кислородом, неинвазивная вентиляция легких (НВЛ) и инвазивная/механическая вентиляция легких (ИВЛ). Кислород ингалируют через маску или же носовую канюлю и подают его со скоростью 2–4 л/мин. Перед назначением ингаляции кислорода определяют  $SaO_2$  и в последующем через 10–15 мин измеряют ее повторно. Положительный ответ проявляется приростом значения  $SaO_2$  на  $\geq 2\%$ . Если этого не произошло, необходимо выполнить НВЛ. Эта процедура особенно показана тем больным, у которых выражена одышка, а в акте дыхания активно участвует вспомогательная мускулатура грудной клетки и брюшного пресса. Желательно сочетать НВЛ с приемом лекарственных средств посредством небулайзера: теплого физиологического раствора, ацетилцистеина, глюкокортикостероидов (будесонид – 0.5–1.0 мг в 2 мл физиологического раствора), симпатомиметиков (сальбутамол – 2.5–5.0 мг в 5 мл физиологического раствора). Назначение этих лекарственных средств направлено на улучшение мукоцилиарного клиренса, борьбу с неэффективным и непродуктивным кашлем. Показаниями к проведению механической вентиляции легких являются нарастающая гипоксемия, истощение больного человека (синдром утомления дыхательных мышц). Прямым показанием к механической вентиляции является отношение парциального давления кислорода к концентрации кислорода на вдохе ( $PaO_2/FiO_2$ )  $< 200$  мм рт. ст., которое сохраняется, даже, несмотря на попытки устранить тяжёлую гипоксемию с помощью ИВЛ в режиме РЕЕР (РЕЕР – положительное давление в конце выдоха). Дополнительное показание – наличие двусторонней инфильтрации лёгких, выявляемой при рентгенографии органов грудной клетки (рис. 20).