



Клинические методы ведения больных, инфицированных новым вирусом гриппа А (H1N1): предварительное руководство

21 мая 2009 г.

Введение

Начиная с конца апреля 2009 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) получает сообщения об устойчивой передаче нового вируса гриппа А (H1N1) от человека человеку в Мексике и Соединенных Штатах Америки. В настоящее время вирус распространился на целый ряд стран в Европе, Америке и Дальнем Востоке. С учетом распространения риска заболевания, вызванного этим вирусом, и его уникальных генетических и антигенных характеристик в качестве одного из вариантов гриппа А (H1N1) животного происхождения 27 апреля 2009 года ВОЗ повысила, в соответствии с установленным порядком уровень готовности к пандемии гриппа с фазы 3 до фазы 4 и 29 апреля 2009 г. - до фазы 5.

ВОЗ созвала группу экспертов по подготовке предварительного руководства для клинических работников по методам ведения больных, инфицированных новым вирусом гриппа А (H1N1).

Эти рекомендации разработаны на основе имеющейся информации о новом вирусе гриппа А (H1N1), а также на данных естественного хода развития, патогенеза и клинических характеристик инфекции людей, вызванной сезонным и птичьим вирусами гриппа. Были также учтены дополнительные данные и опыт, полученный в ходе исследований соответствующих животных моделей, других вирусных респираторных инфекций, таких как ТОРС (тяжелый острый респираторный синдром), и связанных с ним синдромов, в особенности острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вызванного другими причинами. Процесс систематического анализа использованных фактических данных в целях их идентификации не проводился, в связи с чем они не включают критическую оценку и градацию данных по качеству. В Таблице 1 кратко излагаются рекомендации ВОЗ по клиническим методам ведения больных, инфицированных новым вирусом гриппа А (H1N1).

Настоящий документ разработан в целях удовлетворения неотложной потребности в соответствующем руководстве и будет обновляться по мере накопления новой информации. Обновленные принципы применения противовирусных препаратов должны быть подготовлены, как ожидается, к концу июня 2009 года.

История вопроса

Случаи инфицирования людей новым вирусом гриппа А (H1N1), подтвержденные лабораторными тестами, наблюдаются, главным образом, среди детей и взрослых в молодом возрасте. Спектр клинических проявлений этой болезни, варьирующихся от легкой степени заболевания верхних дыхательных путей без жара до пневмонии в тяжелой форме или с летальным исходом, описан в соответствующем документе¹. Наиболее часто упоминаемые симптомы включают

¹ New human influenza A (H1N1) virus infections in Mexico and other affected countries: clinical

кашель, повышение температуры, боль в горле, недомогание и головную боль. Некоторые больные проявляли желудочно-кишечные симптомы (тошноту, рвоту, и/или диарею). Пациенты, которые нуждались в госпитализации, в том числе те, которые ранее не жаловались на здоровье, и те, которые жаловались на наличие хронических основных медицинских состояний, зачастую проявляли быстро прогрессирующие признаки серьезного заболевания нижних дыхательных путей. Другие хорошо распознаваемые осложнения, вызванные гриппом, среди тех, кто тяжело болел в результате инфицирования новым вирусом гриппа А (H1N1), включали вторичные бактериальные инфекции, острый некроз скелетных мышц, миокардит и ухудшение основных состояний (например, астмы и сердечно-сосудистых болезней).

В целях углубления понимания этих болезней и уточнения оптимальных методов ведения больных ВОЗ в срочном порядке запрашивает дополнительные клинические и терапевтические данные у регионов и стран, в которых проводится лечение пациентов, инфицированных новым вирусом гриппа А (H1N1).

Во всех случаях, когда это возможно, следует собирать до начала лечения, с расчетом на будущее, соответствующие клинические данные и серийные образцы в целях вирусологического мониторинга на основании соответствующего клинического протокола, с тем чтобы иметь возможность оценить последствия соответствующих режимов лечения. Полезной может также оказаться и ретроспективная передача клинических и лабораторных данных со стороны пациентов, которые были инфицированы в последнее время. Представление клинических выводов и результатов лечения ВОЗ будет в значительной мере содействовать более глубокому пониманию механизма этой новой болезни и уточнению руководства по ее дальнейшему ведению.

Проект бланков сообщений размещен по адресу:

<http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/caseformadapted20090508.pdf>

Борьба с инфекцией

Во всех случаях необходимо соблюдать надлежащие меры борьбы с инфекцией (стандартные меры плюс меры предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем). В случае выполнения связанных с высоким риском процедур с образованием аэрозолей (например, бронхоскопии, или любой процедуры, предусматривающей аспирацию из дыхательных путей), необходимо использовать соответствующий респиратор частиц (N95, FFP2 или аналогичный), защиту глаз, халаты и перчатки и проводить данную процедуру в зале, оснащенном средствами предупреждения воздушно-капельной передачи, который может быть оборудован средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ².

Диагноз

Лабораторное подтверждение нового вируса гриппа А (H1N1), особенно в начале новой вспышки в том или ином сообществе или в связи с необычными случаями, имеют важные последствия для ведения больных, в том числе те, которые имеют отношение к процедурам борьбы с инфекцией, для рассмотрения вариантов антивирусного лечения и отказа от ненадлежащего использования антибиотиков.

observations. *Weekly Epidemiological Record*, 2009, 84(21):185–196.

² http://www.who.int/csr/resources/publications/infection_control/en/index.html

В настоящее время диагностические тесты по подтверждению инфицирования могут производиться специализированными³ лабораториями во многих странах. Наиболее своевременное и точное подтверждение инфицирования новым вирусом гриппа А (H1N1) обеспечивается с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (PCR-RT). По мере распространения инфекции все более важное место в диагностировании вируса новой инфекции гриппа А (H1N1) будет занимать клинический диагноз (на основе быстрого повышения температуры и кашля).

В настоящее время подтвержденного на практике быстрого диагностического теста у постели больного на предмет инфицирования новым вирусом гриппа А (H1N1) (включая так называемые методы диагностики "в месте наблюдения за пациентом") не существует.

Имеющиеся на коммерческой основе экспресс-тесты для сезонного гриппа обладают ненадежной чувствительностью и страдают отсутствием способности к конкретному обнаружению нового вируса гриппа А (H1N1). В случае выполнения этих тестов, как положительные, так и отрицательные результаты следует интерпретировать с осторожностью.

Пробы для лабораторных тестов необходимо брать глубоко из носовых проходов (назальный мазок), носоглотки (мазок в носовой части глотки) или горла и, в случае возможности, методом бронхиальной аспирации. Рекомендуется применять пробы, взятые в верхних дыхательных путях с использованием комбинации мазка из носа или носоглотки и мазка из горла, что может облегчить обнаружение вируса. Пока что неизвестно, какие клинические образцы позволяют обеспечить наиболее надежные результаты диагностики этой конкретной инфекции. Отбор проб следует производить с должной осторожностью, поскольку выделения из верхних дыхательных путей пациента могут быть сопряжены с риском для лица, который производит взятие пробы.

Общие аспекты лечения

До сегодняшнего дня большинство случаев инфицирования людей новым вирусом инфекции гриппа А (H1N1) принимало форму заболевания ограниченной продолжительности без осложнений. Поэтому для большинства пациентов госпитализация или противовирусная терапия, как представляется, не требуется. Поддерживающее лечение в случае высокой температуры или боли включает прием жаропонижающих средств, таких как парацетамол или ацетаминофен, или регидратация организма и может проводиться по мере необходимости. В случае детей и взрослых в молодом возрасте (в возрасте моложе 18 лет) использование салицилатов (таких, как аспирин, или продукты, содержащие аспирин) не допускается в связи с риском синдрома Рейе.

Конкретные факторы риска, которые предполагают повышенный риск прогрессирующей болезни, четко не установлены. Клинические работники и лица, осуществляющие уход за больными, должны следить за признаками возможного клинического ухудшения (например, затрудненное дыхание, боль в груди, окрашенная мокрота при кашле, изменение уровня сознания и состояние спутанности) и немедленно направлять таких пациентов в больницу. Клинические работники должны также принимать во внимание любые основные сопутствующие заболевания (такие, как состояния, связанные с нарушением иммунитета,

³ ВОЗ может оказывать помощь в проведении лабораторного тестирования. См. <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/guidance/laboratory/en/index.html>

предшествующие легочные, сердечно-сосудистые болезни, диабет).

Известно, что в случае сезонного гриппа, птичьего гриппа H5N1 и предшествующей инфекции пандемического гриппа беременные женщины подвергаются повышенному риску осложнений. Сообщалось о некоторых случаях госпитализации беременных женщин, инфицированных новым вирусом H1N1, в том числе со смертельным исходом. В этой связи беременные женщины и с подозрением на инфекцию нового гриппа А (H1N1) или в случае подтверждения этой инфекции должны подвергаться более тщательному наблюдению и лечению с помощью противовирусных препаратов, если это предусмотрено национальными методами (см. ниже).

Кислородная терапия

В ходе приема или сортировки и на регулярной основе во время последующего лечения госпитализированных пациентов необходимо, по возможности, контролировать степень насыщения кислородом с помощью пульсоксиметра. В целях устранения гипоксемии следует производить дополнительное насыщение кислородом. В случае пневмонии ВОЗ рекомендует использовать кислородную терапию для поддержания уровня насыщения кислородом выше 90%; однако в некоторых клинических ситуациях этот предел может быть повышен до 92%-95%, например во время беременности. В случае групп населения, проживающих на высоте, необходимо применять иные пределы диагностики гипоксемии, однако в случае пневмонии или ОРДС они будут также в большей степени восприимчивы к тяжелой гипоксемии.

Пациентам с тяжелой гипоксемией необходим значительный поток кислорода (например, 10 литров в минуту), подаваемого через маску. Некоторые пациенты, которые испытывают затруднения с соблюдением этого предписания (например, дети) могут нуждаться в более пристальном внимании со стороны младшего медицинского персонала или членов семьи. В том случае, если система подачи кислорода по трубопроводу отсутствует, необходимо предусмотреть наличие баллонов большой вместимости. ВОЗ включила кислород в свой Перечень основных лекарственных средств в 1979 году, однако в некоторых странах наличие кислорода пока еще повсеместно не обеспечено. Если медицинского кислорода нет, то можно использовать кислород для промышленных целей⁴. Кислородную терапию следует осуществлять в соответствии с руководящими принципами⁵.

Лечение с помощью антибиотиков

Химиопрофилактика с помощью антибиотиков не допускается. В случае пневмонии лечение с помощью антибиотиков должно проводиться, как правило, с соблюдением рекомендаций, содержащихся в опубликованных руководящих принципах, разработанных на основе фактических данных для лечения внебольничной пневмонии⁶. Однако сезонный грипп и предыдущая пандемия гриппа ассоциируется с повышенным риском вторичных инфекций *Staphylococcus aureus*, которые могут протекать в тяжелой форме, носить быстро прогрессирующий характер, вызывать некроз и, в некоторых районах, вызываться штаммами, устойчивыми к метициллину. В случае использования антибиотиков при подозрении на сопутствующую бактериальную инфекцию пациентов в

⁴ http://whqlibdoc.who.int/hq/1993/WHO_ARI_93.28.pdf

⁵ <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241546220.pdf>

⁶ http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/924159084X_eng.pdf (для беременных женщин и новорожденных)

сочетании с новой вирусной инфекцией гриппа А (H1N1) необходимо, по возможности, руководствоваться результатами микробиологических исследований. Некоторые пациенты в Мексике развивали вентиляторно-ассоциированную пневмонию или больничную пневмонию, вызванную типичными нозокомиальными патогенами.

Антивирусная терапия

Новые вирусы гриппа А (H1N1) в настоящее время подвержены воздействию ингибиторов нейраминидазы (НАИ) осельтамивира и занамивира, однако устойчивы к амантадину и римантадину (адамantan или лекарственные средства - ингибиторы M2)⁷.

Поскольку вирус H1N1 новый, данные о клинической эффективности антивирусного лечения еще не получены. На основе его характера подверженности *in vitro* и клинических опытов, полученных в ходе инфекции сезонного и птичьего гриппа H5N1, можно предположить, что назначение на раннем этапе НАИ может привести к снижению степени тяжести протекания и сокращению продолжительности болезни, вызванной новым вирусом H1N1, а также содействовать предупреждению тяжелых форм этой болезни и смерти. Антивирусная терапия может оказывать благотворное воздействие, прежде всего на следующие группы:

- беременных женщины, в случае которых назначение антивирусных лекарственных средств должно тщательно анализироваться с учетом возможных преимуществ и рисков;
- пациентов с прогрессирующей болезнью нижних дыхательных путей или пневмонией;
- пациентов с основными медицинскими состояниями.

В случае использования антивирусной терапии ее следует, в идеальном случае, начинать на раннем этапе, однако ее можно использовать на любой стадии активной болезни, когда предполагается или документально подтверждена возможность репликации текущей вирусной инфекции. В случае некоторых пациентов возможна репликация вируса в течение продолжительного времени вследствие предшествующего нарушения защитных функций иммунитета.

Осельтамивир назначается для приема перорально и дает более высокий системный уровень воздействия. Занамивир принимается методом пероральной ингаляции с низким уровнем системы абсорбции. Прием осельтамивира рекомендуется в случае осложнений нижних дыхательных путей.

В редких случаях после начала лечения сезонного гриппа с помощью осельтамивира наблюдались нейропсихиатрические симптомы, такие как спутанность сознания или ненормальное поведение, особенно среди детей и взрослых⁸, однако влияние осельтамивира на проявление этих симптомов неизвестно. Ингаляция занамивира временно ассоциировалась с бронхоспазмом, в связи с чем пациенты с предшествующими нарушениями функции дыхательных путей, судя по всему, подвергаются повышенному риску этой серьезной неблагоприятной реакции. Любые случаи с подозрением на неблагоприятные последствия должны доводиться до сведения национальных органов по регулированию обращения лекарственных средств. В Таблице 2 описываются

⁷ <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/wk/mm5817.pdf>

⁸ <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Tamiflu>

рекомендуемые режимы лечения с помощью противовирусных препаратов в разбивке по возрасту и весу.

Кортикостероиды

Использование кортикостероидов в обычном порядке для лечения пациентов, инфицированных новым вирусом гриппа А (H1N1), не допускается. Прием кортикостероидов в малых дозах можно предусматривать в случае пациентов в состоянии септического шока, которые нуждаются в сосудосуживающих препаратах и с подозрением на недостаточность надпочечников. В случае пациентов, инфицированных вирусом гриппа, продолжительный прием кортикостероидов или их прием в больших дозах может привести к серьезным отрицательным последствиям, включая оппортунистическую инфекцию и возможную репликацию вируса в течение длительного периода.

Предварительная вспомогательная искусственная вентиляция легких

Лечение ОРДС, ассоциированного с новым вирусом инфекции гриппа А (H1N1), должно производиться с соблюдением опубликованных руководящих принципов, разработанных на основе фактических данных, для случаев ОРДС, вызванного сепсисом. Следует использовать методы механической защитной вентиляции легких⁹.

⁹ Например, http://www.survivingsepsis.org/system/files/images/2008_Guidelines_Final_.pdf

Таблица 1: Краткое изложение клинических методов ведения больных, инфицированных новым вирусом гриппа А (H1N1)

Способы	Стратегии
Антибиотики	В случае пневмонии - практическое лечение внебольничной пневмонии (ВБП) с соблюдением опубликованных руководящих принципов до получения результатов микробиологического анализа (например, в течение 2-3 дней); впоследствии, в случае идентификации патогена(ов), проводится индивидуальное, терапевтическое лечение.
Антивирусная терапия	В случае необходимости лечения - осельтамивир или занамивир. Новый вирус гриппа А (H1N1) в настоящее время устойчив к амантадину и ремантадину.
Кортикостероиды	Назначать дозу стероидов от умеренной до высокой НЕ рекомендуется. Их польза не доказана, и их воздействие может быть вредным.
Борьба с инфекцией	Стандартные меры плюс меры по предосторожности по предупреждению передачи воздушно-капельным путем. В случае выполнения связанных с высоким риском процедур с образованием аэрозолей необходимо использовать соответствующий респиратор частиц (N95, FFP2 или аналогичное), защиту глаз, халаты и перчатки и проводить данную процедуру в зале, оснащенном средствами предупреждения воздушно-капельной передачи, который может быть оборудован средствами естественной или принудительной вентиляции в соответствии с руководством ВОЗ ⁶ .
НПВС Жаропонижающие средства	Парацетамол или ацетаминофен назначаемый перорально или в виде свечей. Избегать назначения салицилатов (аспирина и продуктов, содержащих аспирин) детям и взрослым в молодом возрасте (моложе 18 лет) вследствие риска развития синдрома Рейе.
Антивирусная терапия	В случае необходимости лечения - осельтамивир или занамивир. Новый вирус гриппа А (H1N1) в настоящее время устойчив к амантадину и ремантадину.
Кислородная терапия	Контролировать насыщение кислородом и поддерживать SaO ₂ на уровне выше 90% (в случае беременных женщин - 95%) с помощью носовых трубок или маски.

Таблица 2: Рекомендуемые курсы лечения с помощью противовирусных препаратов

Осельтамивир	
Осельтамивир показан для лечения пациентов в возрасте от одного года и старше. Для подростков (в возрасте 13-17 лет) и взрослых рекомендуемая пероральная доза составляет 75 мг осельтамивира два раза в день в течение пяти дней. Для младенцев в возрасте моложе одного года и детей в возрасте 2-12 лет рекомендуемые дозы указаны ниже:	
15 кг или менее	30 мг перорально два раза в день в течение 5 дней
15-23 кг	45 мг перорально два раза в день в течение 5 дней
24-40 кг	60 мг перорально два раза в день в течение 5 дней
> 40 кг	75 мг перорально два раза в день в течение 5 дней
Занамивир	
Занамивир показан для лечения гриппа у взрослых и детей (старше 5 лет). Рекомендуемая доза лечения взрослых и детей начиная с 5-летнего возраста составляет 2 ингаляции (2 x 5 мг) два раза в день в течение 5 дней.	