

УДК 616.24-022.7-02:616.24-008 64-036.11]-08-039.35

© Я.М. ПІДГІРНИЙ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

## Стратегічні напрямки інтенсивної терапії у хворих із гострою дихальною дисфункцією, яка зумовлена “вірусно-бактеріальною” пневмонією

YA.M. PIDHIRNYI

Lviv National Medical University

### ALGORITHMS AND PROBLEMS OF INTENSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DYSFUNCTION DUE TO “VIRAL-BACTERIAL” PNEUMONIA

У роботі ми намагались узагальнити дані літератури з питання інтенсивної терапії гострої дихальної дисфункції, яка зумовлена “вірусно-бактеріальною” пневмонією і, враховуючи власний досвід, показати ті проблеми і спірні питання, які, на наш погляд, вимагають подальшого обговорення та дискусії.

The aim of the paper was to summarize published data on intensive therapy of respiratory dysfunction due to “viral-bacterial” pneumonia and to adduce problems and ambiguous aspects, which require further discussion based on the authors’ experience.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень та публікацій.** Однією з головних причин гострої дихальної дисфункції є запальний процес у легеневій тканині. За період із жовтня 2009 року до січня 2010 року у відділеннях інтенсивної терапії Львівської області перебували 376 хворих із позашпитальною пневмонією IV клінічної групи, у 92 з них застосовувалася ШВЛ (середня тривалість ШВЛ – (14±2) доби). Летальність хворих на позашпитальну пневмонію, яка ускладнилася гострою дихальною дисфункцією, становила 23,9 %.

**Мета роботи:** на основі даних літератури та, враховуючи власний досвід, визначити стратегічні питання інтенсивної терапії гострої дихальної дисфункції, яка зумовлена “вірусно-бактеріальною” пневмонією, а також висвітлити ті проблеми та неузгоджені чи неоднозначні моменти, які, на наш погляд, вимагають подальшого обговорення.

**Матеріали і методи.** Нами проведено аналіз 376 історій хвороби пацієнтів, які лікувалися у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії (АРІТ) Львівської області у листопаді 2009 – січні 2010, та опрацьовано: наказ МОЗ України № 385 “Про затвердження клінічного протоколу діагностики та лікування нового грипу А (H1 N1 Каліфорнія) від 02.06.09”, наказ МОЗ України № 795 “Про По-

рядок взаємодії лікувально-профілактичних закладів в умовах підвищеної захворюваності населення України на гострі респіраторні вірусні інфекції та пандемічний грип, викликаний вірусом (А H1 N1 Каліфорнія)” від 02.11.09, наказ МОЗ України № 189-Адм “Про затвердження Протоколу діагностики та лікування нового грипу А H1/N1 Каліфорнія у дорослих” від 20.05.2009, Алгоритм надання медичної допомоги хворим на пандемічний грип, викликаний вірусом А H1/N1 Каліфорнія (наказ № 813 від 07.09.2009), та дві статті таких авторитетних авторів, як Ф.С. Глумчера зі співавт. (2010, Україна) та К.Г. Шаповалова зі співавт. (2010, Росія).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Які ж стратегічні напрямки інтенсивної терапії є висвітленими, які проблеми залишаються невирішеними у вищевказаних нормативних актах і наукових статтях, та які питання ставить життя перед клініцистами?

#### 1. Респіраторна терапія

Згідно з Алгоритмом надання медичної допомоги хворим на пандемічний грип, викликаний вірусом (А H1/N1 Каліфорнія), одним із показань переводу хворих на ШВЛ є  $pO_2$  нижче 60 мм рт. ст. (при інгаляції  $O_2$ ) та  $pCO_2 > 60$  мм рт. ст. На жаль, більшість лікувальних установ області (як і в цілій

Україні) не має можливості визначати цей показник. Необхідно відмітити, що у хворих, які лікувалися у клініці анестезіології та інтенсивної терапії (відділення АРІТ № 1 Львівської обласної клінічної лікарні та відділення АРІТ Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги), не спостерігалось явищ гіперкапнії.

К.Г. Шаповал і співавт. (2010) запропонували свій алгоритм респіраторної терапії у даній категорії хворих (табл. 1).

**Таблиця 1. Алгоритм респіраторної підтримки (step by step)**

1. При $SpO_2 < 90\%$ – інсуфляція зволоженого кисню від 4–6 л/хв до 10–15 л/хв
2. При неефективності і подальшому $SpO_2 < 90\%$ – неінвазивна ШВЛ (CPAP або BiPAP)
3. При $SpO_2 < 80\%$ , участі в акті дихання допоміжної мускулатури та/або появи ознак церебральної дисфункції – інвазивна ШВЛ
4. При $SpO_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ+PEEP+IVR
5. При $SpO_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ+PEEP+IVR+ $FiO_2$ 0,6
6. При $SpO_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ+PEEP+IVR+ $FiO_2$ 0,6+ фуросемід 0,5–1 мг/кг
7. При $SpO_2 < 90\%$ – інвазивна ШВЛ+PEEP+IVR+ $FiO_2$ 1,0 (не більше 24 год)

Відповідно до результатів великомасштабного дослідження, яке було проведене робочою групою з вивчення ГРДС (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network), у даній категорії хворих використовують проективну технологію ШВЛ:  $V_t = 6-7$  мл/кг;  $P_{plat} < 30$  см вод. ст.; PEEP ~ 8-10 см вод. ст.,  $FiO_2 \leq 0,5$ ; положення на животі. При цьому дотепер дискутуються питання як про вплив PEEP на кінцевий результат лікування хворих із ГРДС, так і на оптимальну величину PEEP. Багато авторів рекомендує для визначення оптимальної величини PEEP користуватися аналізом петлі тиск-об'єм, даних графічного монітора, ступенем приросту  $p_aO_2$  під впливом збільшення PEEP [5, 6]. PEEP необхідний для утримання альвеол у розкритому стані. Для розкриття колабованих альвеол необхідно застосовувати достатньо високий транспульмональний тиск – (recruitment) (до 40–60 см вод. ст.) [5]. Recruitment – це короточасне підвищення тиску в дихальних шляхах вище “безпечного” рівня тиску плато і трансальвеолярного тиску, який є необхідним для розправлення легень. На жаль, до цього часу не встановлено впливу recruitment на летальність, немає достовірних даних про те, яка технологія застосування recruitment найбільш ефективна, як часто треба її виконувати, яка безпечна величина тиску в дихальних шляхах під час recruitment.

На сьогодні поширюється така технологія респіраторної терапії, як неінвазивна вентиляція легень (НВЛ). Незважаючи на те, що НВЛ в останні роки використовується доволі широко, тільки в чотирьох клінічних ситуаціях її застосування має доказову базу, яка підтверджена мультицентровими рандомізованими, контрольованими дослідженнями. Це використання НВЛ для лікування загострення ХОЗЛ (Brochard L. et al., 1999; Bott J. et al., 1993; Kramer N. et al., 1995), гострого кардіогенного набряку легень (Nava S. et al., 2005), полегшення екстубації у хворих із ХОЗЛ, використання НВЛ у хворих з імунodefіцитом (Antonelli M. et al., 2000; Ferrer M., 2003). При інших патологічних станах, таких як астма, гіпоксемічне респіраторне пошкодження, в тому числі післяопераційна дихальна недостатність, застосування НВЛ є спірним і ефективність цього методу різними авторами оцінюється часто діаметрально протилежно [2, 3].

Проведення довготривалої ШВЛ ставить перед лікарями анестезіологами ряд завдань. Шаповалов К.Г. і співавт. (2010) запропонували свій алгоритм обстеження та догляд за хворими при проведенні інвазивної ШВЛ (табл. 2). Оцінюючи їх як достатньо актуальні, не можна не зробити декілька зауважень. По-перше, викликає сумнів доцільність промивання сечового міхура, оскільки таке промивання може зумовити “проштовхування” інфекції з нижніх відділів сечовидільної системи у її верхні відділи. По-друге, також викликає сумнів доцільність заміни ендотрахеальної трубки/трахеостомічної канюлі (без механічного їх пошкодження чи функціональної непрацездатності), оскільки рутинні заміни ендотрахеальних трубок та трахеостомічних канюль сприяють міграції інфекції з ротоглотки та трахеї у нижні дихальні шляхи. А проведення 4–6-разового контролю показників КЛС крові хворих для більшості українських стаціонарів є нереальним.

## 2. Антивірусна терапія

У всіх вищезазначених документах одним зі стратегічних напрямків інтенсивної терапії у даній категорії хворих є антивірусна терапія (табл. 3, 4).

У своїх статтях Шаповалов К.Г. і співавт. (2010), Глумчер Ф.С. і співавт. (2010) серед інших протівірусних препаратів згадують озелтамівір. Дискутабельною залишається думка Шаповалова К.Г. і співавт. (2010) про те, що при тяжкому грипі доза озелтамівіру може бути збільшена вдвічі. Незрозуміло, на чому базується таке твердження, оскільки згідно з рекомендаціями ВОЗ (World Health Organization Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza other Influenza Viruses 20 August 2009) така доза не

Таблиця 2. Алгоритм обстеження та догляд за хворими при проведенні інвазивної ШВЛ (К.Г. Шаповалов, Т.Е. Белокрыницкая с соавт., 2010)

№ з/п	Заходи	Кратність
1	Оцінка стану свідомості, АТ, ЦВТ, аускультация легень, контроль параметрів ШВЛ.	Кожну годину
2	Повертання хворого, вібромасаж Бронхоскопія	Через 2–3 год При наявності великої кількості мокроти
3	Пульсоксиметрія	Постійно
4	КЛС крові	4–6 разів на добу
5	Оброблення порожнини рота 3 % розчином H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> або борної кислоти, або настою календули (1 чайна ложка на склянку води)	
6	Раннє ентеральне харчування (не пізніше 24 год) полісубстратними сумішами (25–35 ккал/кг/24 год)	3–4 рази на добу
7	Промивання сечового міхура	1 раз на добу
8	Клінічні та біохімічні аналізи	1 раз на добу
9	Коагулограма	1 раз на добу
10	Rg легень	Перші 5 діб – щоденно, пізніше – за показаннями
11	Посів мокроти	Через 2–3 доби
12	Заміна ендотрахеальної трубки/трахеостомічної канюлі	Через 2–3 доби
13	Очисна клізма	Через 2–3 доби

Таблиця 3. Дози протівірусних препаратів для лікування та профілактики грипу А/Н1N1 (К.Г. Шаповалов, Т.Е. Белокрыницкая с соавт., 2010)

Препарат	Лікування	Профілактика
<i>Озелтамівір</i>	75 мг 2 р/24 год 5 діб, при тяжкому грипі доза може бути збільшена до 150 мг 2 р/24 год – 10 діб	
<i>Занамівір (реленза)</i>	Дві 5-міліграмові інгаляції 2 р/24 год протягом 5–10 діб	
<i>Інтерферон альфа-2b в супозиторіях</i>	Легкий ступінь – 500 000 МО 2 р/24 год – 5 діб Середній ступінь – 500 000 МО 2 р/24 год – 5 діб, в подальшому – підтримувальна доза 150 000 МО 2 р/24 год 2 рази на тиждень протягом 3 тижнів Тяжкий ступінь – 500 000 МО 2 р/24 год – 10 діб, в подальшому – підтримувальна доза 150 000 МО 2 р/24 год 2 рази на тиждень протягом 3 тижнів	150 000 МО 2 рази на день протягом 5 діб
<i>Циклоферон</i>	500 мг 2 рази/24 год внутрішньовенно до 10 діб, при тяжкому перебігу – підтримувальна доза по 500 мг внутрішньовенно 1 раз на 5 діб до 3 тижнів	

передбачена. Застосовуючи препарат у дозі, що вказана в інструкції використання озелтамівіру, який в цілому справив добре враження, ми зафіксували і певні побічні ефекти препарату (зростання АсАт, АлАт). Проблемою призначення озелтамівіру у дитячій практиці є те, що одна капсула містить 75 мг препарату, незрозумілим залишається питання його застосування у випадку, якщо дитині треба меншу дозу препарату.

У зв'язку з ростом резистентності до головних протівірусних препаратів деякі автори вважають доцільною комбінацію озелтамівіру, ремантадину та рибавірину для лікування як сезонного, так і пандемічного вірусу грипу (триплексна терапія) [3, 7].

Можна погодитися з думкою Ф.С. Глумчера (2010), що якщо не зможемо застосувати ефективну протівірусну терапію у хворих із тяжкою вірусною пневмонією, то прогноз захворювання буде невтішним, незважаючи на всі технології сучасної інтенсивної терапії. До цього треба додати одне слово – “вчасно”, оскільки ті зміни в легеневій тканині, які були на автопсії, викликають великий сумнів щодо можливості їх регресу.

Особлива проблема виникає при лікуванні вагітних із тяжким грипом, оскільки ремантадин та рибавірин не застосовують у даній категорії хворих. Альтернативою може бути занамівір або триплексна терапія після розрешення вагітності [3].

**Таблиця 4. Дози та тривалість лікування противірусними препаратами згідно з рекомендаціями ВООЗ (Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров і співавт., 2010)**

Агент	Тривалість	Вікові групи				
		1–4	5–9	10–12	13–64	Старші 64
<i>Amantadin</i> *	5 діб	5 мг/кг/24 год, поділені на 2 прийоми	5 мг/кг/24 год, поділені на 2 прийоми	По 100 мг 2 р/24 год	По 100 мг 2 р/24 год	Менше 100 мг/24 год
<i>Rimantadine</i> **	5 діб	Не ліцензований для застосування	Не ліцензований для застосування	Не ліцензований для застосування	По 100 мг 2 р/24 год	100 мг/24 год
<i>Osetamivir</i> ***	5 діб	30 мг 2 рази /24 год при МТ<15 кг 45 мг 2 рази/24 год при МТ=15–23 кг 60 мг 2 рази/24 год при МТ=23–40 кг 75 мг 2 рази/24 год при МТ>40 кг			75 мг 2 р/24 год	75 мг 2 р/24 год
<i>Zanamivir</i>	5 діб	Не ліцензований для застосування	10 мг (2 інгаляції) 2 р/24 год			

**Примітка:** \* – у хворих з кліренсом креатиніну <50 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> дозу необхідно підбирати індивідуально; \*\* – у хворих з тяжкою печінковою та нирковою (C<sub>CR</sub><10 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) дисфункцією доза Rimantadine не повинна перевищувати 100 мг/24 год; \*\*\* – доза озелтамівіру зменшується у хворих з C<sub>CR</sub><30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

### 3. Антибіотикотерапія

Швидкий перебіг захворювання, тяжкий стан пацієнтів, вкрай несприятливий прогноз нерідко примушували лікарів призначати одночасно декілька антибіотиків одночасно. За нашими спостереженнями, жодна група антибіотиків не відіграла провідної ролі у зменшенні летальності хворих із “вірусно-бактеріальними пневмоніями”. Такої ж думки дотримуються й інші автори [3, 4, 8]. На наш погляд, і в тій ситуації, в якій ми опинилися минулого року, призначаючи антибіотики, треба було керуватися Протоколом лікування позашпитальної пневмонії, який затверджений наказом МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р.

### 4. Імунотерапія

У вищевказаних протоколах прямо не прописано доцільність використання імуноглобулінів у комплексній терапії “вірусно-бактеріальної” пневмонії. Ймовірно, це питання заслуговує на його глибше вивчення. Напевно, потрібно враховувати і думку деяких лікарів-практиків, які під час минулорічної епідемії використовували імуноглобуліни і вважають, що отримали позитивний результат. Як і не можна за спорадичними повідомленнями робити узагальнюючі висновки.

### 5. Кортикостероїди

У всіх документах, які регламентують дії лікарів при проведенні інтенсивної терапії у хворих із позашпитальною пневмонією, що викликана вірусною інфекцією, вказується на відсутність доказових даних про безпеку такої терапії. Практичні лікарі часто бачать в ній “останній шанс” врятувати життя хворого. Згідно з клінічними рекомендаціями щодо лікування хворих із тяжким сепсисом і септичним шоком (Surviving

Campaign 2008), результати великого багатоцентрового дослідження CORTICUS зменшили оптимізм із приводу застосування гідрокортизону [5, 8]. На сьогодні експерти SSC рекомендують розглядати його призначення лише при рефрактерному шоці (2 С), в дозі не більше 300 мг/24 год. Використання інших кортикостероїдів навіть не розглядається.

### 6. Антикоагулянтна та антифібринолітична терапія

У більшості хворих із позашпитальною пневмонією, яка була зумовлена вірусною інфекцією, на автопсії ми бачили мікротромбози легеневих судин. Зрозуміло, що в такій ситуації призначення інгібіторів фібринолізу (контрикал, гордокс) є небезпечним для життя хворого.

Дискутабельним залишається питання і про призначення антикоагулянтів (як нефракційного, так і низькомолекулярних гепаринів), особливо якщо врахувати геморагічний характер пневмонії. На нашу думку, рішення про призначення антикоагулянтної терапії повинно прийматися індивідуально в кожному конкретному випадку.

### 7. Інфузійна терапія

Більшість авторів вказує на те, що у хворих із позашпитальною пневмонією, яка викликана вірусною інфекцією, інфузійна терапія повинна мати рестриктивний характер. Причому не вказано параметрів, які б характеризували цей “рестриктивний” характер. Потрібно погодитись із неприпустимістю агресивної інфузійної терапії у таких хворих. Разом з тим, потрібно враховувати й те, що більшість хворих госпіталізують у лікарню вже з ознаками гіповолемії. Гіпертермія, відсутність апетиту, тяжкість стану – це фак-

тори, які сприяють виникненню гіповолемії у даної категорії хворих. На нашу думку, для розрахунку об'єму волемічної терапії можна користуватися правилом "4-2-1", по можливості віддаючи перевагу пероральному шляху її надходження в організм хворого. При цьому не можна забувати і оцінювати (за загальновідомими формулами з використанням осмолярності, рівня натрію чи гематокриту) та коригувати дефіцит рідини в організмі хворого, який виник на дошпитальному етапі. Особливу увагу треба звернути на осмолярність плазми хворих як фактора, який визначає якісний склад інфузійної терапії [6].

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алгоритм надання медичної допомоги хворим на пандемічний грип, викликаний вірусом (А Н1/Н1 Каліфорнія). Наказ МОЗ України № 813 від 07.09.2009.
2. Беляев А.В. Положительное давление в конце выдоха и рекрутирование с позиций доказательной медицины (литературный обзор) / А.В. Беляев, Л.Д. Танцюра // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2010. – № 1. – С. 45–52.
3. Глумчер Ф.С. Особенности интенсивной терапии больных с тяжелым гриппом: обзор литературы и собственный опыт (предварительное сообщение) / Ф.С. Глумчер, С.А. Дубров, Ю.Л. Кучин // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – 2010. – № 1. – С. 3–11.
4. Вірусна інфекція як етіологічний чинник поліорганної дисфункції (клінічне спостереження) / Я.М. Підгірний, Р.Р. Волощук, З.А. Біда, О.П. Закотянський // Біль, знеболення і інтенсивна терапія. – Т. 11, № 2. – С. 86–89.
5. Руднов В.А. Клинические рекомендации по ведению больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком (Surviving Sepsis Campaign 2008): анализ и комментарии / В.А. Руднов, П.И. Миронов // Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10. – № 3. – С. 192–200.
6. Суслев В.В. Гостра нирковая дисфункция / В.В. Суслев, Я.М. Підгірний. – Львів, 2008. – 133 с.
7. Организация медицинской помощи больным с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А Н1/Н1 / К.Г. Шаповалов, Т.Е. Белокриницкая, В.Ф. Лига [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, № 2. – С. 15–20.
8. Maggiore S.M. What has been learnt from P/V curves in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome / S.M. Maggiore, J.C. Richard, L. Brochard // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 22–26.

Отримано 28.12.10