

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ В ПЕРИОД СЕЗОННОГО ГРИППА 2009 г. (многоцентровое исследование)

Г. П. Плотников¹, Д. Л. Шукевич^{1,5}, Ю. А. Чурляев^{4,5,6}, Е. Ф. Малюгин²,
Е. И. Тутолмин², А. А. Воробьев², В. Е. Шипаков², Л. Е. Шукевич³,
С. В. Воеводин^{4,6}, Е. В. Григорьев^{1,5}

¹ УРАМН Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Кемерово,

² ОГУЗ Томская Областная клиническая больница, Томск,

³ ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница № 1, Кемерово,

⁴ МУЗ Городская клиническая больница № 1, Новокузнецк,

⁵ ГОУ ВПО «Кемеровская Государственная медицинская академия Росздрава»,

⁶ Филиал УРАМН НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Новокузнецк

Treatment of Viral-Bacterial Pneumonias in Pregnant Women and Puerperas in the 2009 Seasonal Influenza Period (a multicenter study)

G. P. Plotnikov¹, D. L. Shukevich^{1,5}, Yu. A. Churlyayev^{4,5,6}, Ye. F. Malyugin², Ye. I. Tutolmin²,
A. A. Vorobyev², V. Ye. Shipakov², L. Ye. Shukevich³, S. V. Voyevodin^{4,6}, Ye. V. Grigoryev^{1,5}

¹ Research Institute of Integrated Problems of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo;

² Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk;

³ Kemerovo Regional Clinical Hospital One, Kemerovo;

⁴ City Clinical Hospital One, Novokuznetsk;

⁵ Kemerovo State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

⁶ Urals Branch of the V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Russian Academy of Medical Sciences, Novokuznetsk

Цель исследования — анализ результатов лечения вирусно-бактериальных пневмоний у беременных женщин и родильниц в период сезонного гриппа в 2009 г. **Материал и методы.** Обследовано 507 беременных, поступивших в клиники трех учреждений в период октябрь—декабрь 2009 года с диагнозом «пневмония», из которых 52 в связи с тяжелой гипоксией и/или сепсисом госпитализированы в отделения реанимации. Анализированы общие принципы специфической и симптоматической терапии, эффективность режимов вентиляции, методов органопroteкции, морфологический материал. **Результаты исследования.** Выявлены общие проблемы диагностики, клинического течения, особенности тактики интенсивной терапии. Показана летальность 2,4% от всех беременных, поступивших с вирусной инфекцией с сопутствующей пневмонией, или 23,1% от всех поступивших в реанимационное отделение. Проведен анализ результатов аутопсии. **Заключение.** Наиболее тяжелое течение вирусно-бактериальных пневмоний отмечалось в III триместре беременности. Независимым предиктором летальности было позднее начало специфической противовирусной терапии. Применение продленной вено-венозной гемофильтрации недостаточно эффективно для лечения острого повреждения легких при удовлетворительном органопroteктивном эффекте. Отмечена низкая эффективность стандартных методов респираторного маневра при искусственной вентиляции легких. **Ключевые слова:** сезонный грипп А/Н1N1, пневмония, беременность, дыхательная недостаточность, интенсивное лечение.

Objective: to analyze the results of treating viral-bacterial pneumonias in pregnant women and puerperas in the 2009 seasonal influenza period. **Subjects and methods.** Five hundred and seven pregnant women who were admitted to the clinics of three institutions for the diagnosis of pneumonia between October and December of 2009 were examined; of whom 52 subjects were hospitalized to the intensive care units for severe hypoxia and/or sepsis. The general principles of specific and symptomatic therapies, the efficiency of ventilation modes, organ protection methods, and morphological material were analyzed. **Results.** The total problems of the diagnosis and clinical course of the disease and the specific features of intensive care were identified.

There were 2.4% deaths among all the pregnant women admitted for viral infection concurrent with pneumonia or 23.1% in all the patients admitted to the intensive care unit. The autopsy results were analyzed. **Conclusion.** The severest viral-bacterial pneumonias were noted in the third trimester of pregnancy. The later start of specific antiviral therapy was an independent predictor of death. Continuous veno-venous

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Григорьев Евгений Валерьевич
E-mail: grigoriev@mail.ru

hemofiltration is inadequately effective in treating acute lung injury, producing a satisfactory organ-saving effect. The standard respiratory maneuvers showed a low effectiveness during mechanical ventilation. **Key words:** seasonal influenza A/H1N1, pneumonia, pregnancy, respiratory failure, intensive care.

Течение сезонного гриппа в конце 2009 г. характеризовалось поступлением пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии с проявлениями тяжелой, быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности на фоне развития вирусно-бактериальных пневмоний [1, 2, 4]. Первичные симптомы инфекции, ассоциированной с пандемичным в 2009 г. вирусом А/Н1N1, были схожи с таковыми сезонного гриппа, однако нетипичные проявления, включая рвоту и диарею, проявлялись относительно чаще [1]. Летальность при лабораторно подтвержденных случаях вируса А/Н1N1 составляла в среднем 0,5% [2, 3]. В отличие от сезонного гриппа, тяжелое течение и смертельные исходы отмечались среди изначально здоровых взрослых пациентов в возрасте 18–50 лет, с преобладанием беременных или только что родоразрешенных женщин [2]. Недавний так называемый свиной грипп А/Н1N1 характеризовался как раз высокой частотой тяжелых респираторных осложнений, прежде всего, у беременных женщин и родильниц, со значительным повышением материнской смертности. При этом заболеваемость беременных женщин была значительно выше, чем в общей популяции [5]. Некоторые исследователи отметили общие клинические особенности течения пандемичного в 2009 г. гриппа: грубые расстройства гомеостаза, толерантный к общепринятой терапии острый респираторный дистресс-синдром — неспособность достижения адекватной оксигенации при обычных методах и режимах вентиляции. В конечном итоге, быстрое развитие и прогрессирование полиорганной недостаточности обуславливало высокую летальность [4, 6, 7].

Цель исследования — анализ результатов интенсивного лечения вирусно-бактериальных пневмоний у беременных женщин и родильниц в период сезонного гриппа в 2009 г.

Материал и методы

Всего в 3 клиники, принявших участие в ретроспективном исследовании, за период октябрь–декабрь 2009 г. госпитализировано 507 беременных и родильниц в возрасте от 19 до 38 лет с признаками острой респираторной инфекции и подозрением на наличие вируса А/Н1N1, из которых 52 пациента (10,25%) были переведены в отделения реанимации для интенсивного лечения выраженной гипоксемии на фоне пневмонии, сепсиса и прогрессирующей полиорганной недостаточности. У 31-й (59,6%) из них штамм гриппа А/Н1N1 был подтвержден лабораторно. Общеклиническая характеристика больных пред-

ставлена в таблице. Большую часть заболевших представляли женщины в III триместре беременности, что согласуется с данными литературы [8].

У подавляющего числа больных индекс PaO_2/FiO_2 характеризовался значениями ≤ 100 усл. ед., рентгенологически выявлялись двухсторонние инфильтраты в легких, в некоторых случаях развивалась клиника геморрагического альвеолярного отека легких на фоне гипертермии и гипердинамического типа кровообращения в начальной стадии заболевания (рис. 1). ИВЛ обеспечивали через интубационную и/или трахеостомическую (при продолжительности респираторной поддержки более 7-и суток) трубки. Использовали одноразовые дыхательные контуры с вирусно-бактериальными фильтрами. Целевой дыхательный объем составлял 6–8 мл/кг массы тела, с пиковым инспираторным давлением < 35 см вод. ст., уровень оптимального ПДКВ определялся по анализу кривой давление-объем и составлял в среднем 16 ± 4 см H_2O . Применяли маневр раскрытия альвеол, и прон-позицию. Режимы ИВЛ, зачастую, вынужденно были «агрессивными», с высоким уровнем FiO_2 , для достижения целевого значения SaO_2 не менее 92%.

Общие принципы интенсивного лечения:

- этиотропная терапия согласно рекомендациям экспертов ВОЗ;
- контроль присоединения бактериальной инфекции по прокальцитонинному тесту (полуколичественный иммунохроматографический тест BRAHMS PCT-Q), посевами крови и смывов трахеобронхиального дерева;
- респираторная поддержка в условиях седации и по показаниям — миорелаксация;
- небулайзерная терапия бронхо-муколитиками;
- сбалансированная инфузионная терапия;
- трансфузии свежзамороженной плазмы и эритро-массы по показаниям;
- парентеральное и энтеральное питание;
- симптоматическая терапия.

С момента поступления в отделение реанимации в качестве этиотропной терапии применялся — Тамифлю (осельтамивир) и виферон (человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2). При необходимости родоразрешения в течение 24–48 часов после поступления в реанимацию всем пациенткам выполнялось кесарево сечение в связи с развитием гипоксии плода и угрозой антенатальной гибели. Учитывая критический характер гипоксемии, рефрактерной к различным режимам ИВЛ с высокими уровнями ПДКВ и FiO_2 , быстрое прогрессирование полиорганной недостаточности, в комплексе интенсивного лечения применялась продленная вено-венозная гемофильтрация (CVVH) (аппараты MultiFiltrate (Frezenius), PRISMA и PRISMAflex (Gambro-Hospal)). Гемофильтрацию стремились начинать после выполнения кесарева сечения спустя 8–12 часов из-за высокого риска кровотечения в ближайшем послеоперационном периоде. Вместе с тем, в некоторых случаях, наличие септического шока и выраженной полиорганной недостаточности диктовало необходимость проведения CVVH с целью предоперационной подготовки.

Общая клиническая характеристика исследованных пациенток

Показатель	n	%
I триместр беременности	3	5,8
II триместр беременности	7	13,5
III триместр беременности	42	80,7
Родоразрешение на фоне заболевания	8	15,4
Родоразрешение до поступления	33	63,5
Антенатальная гибель плода	11	21,1
Давность заболевания, сутки (min—max)	3 (1–7)	

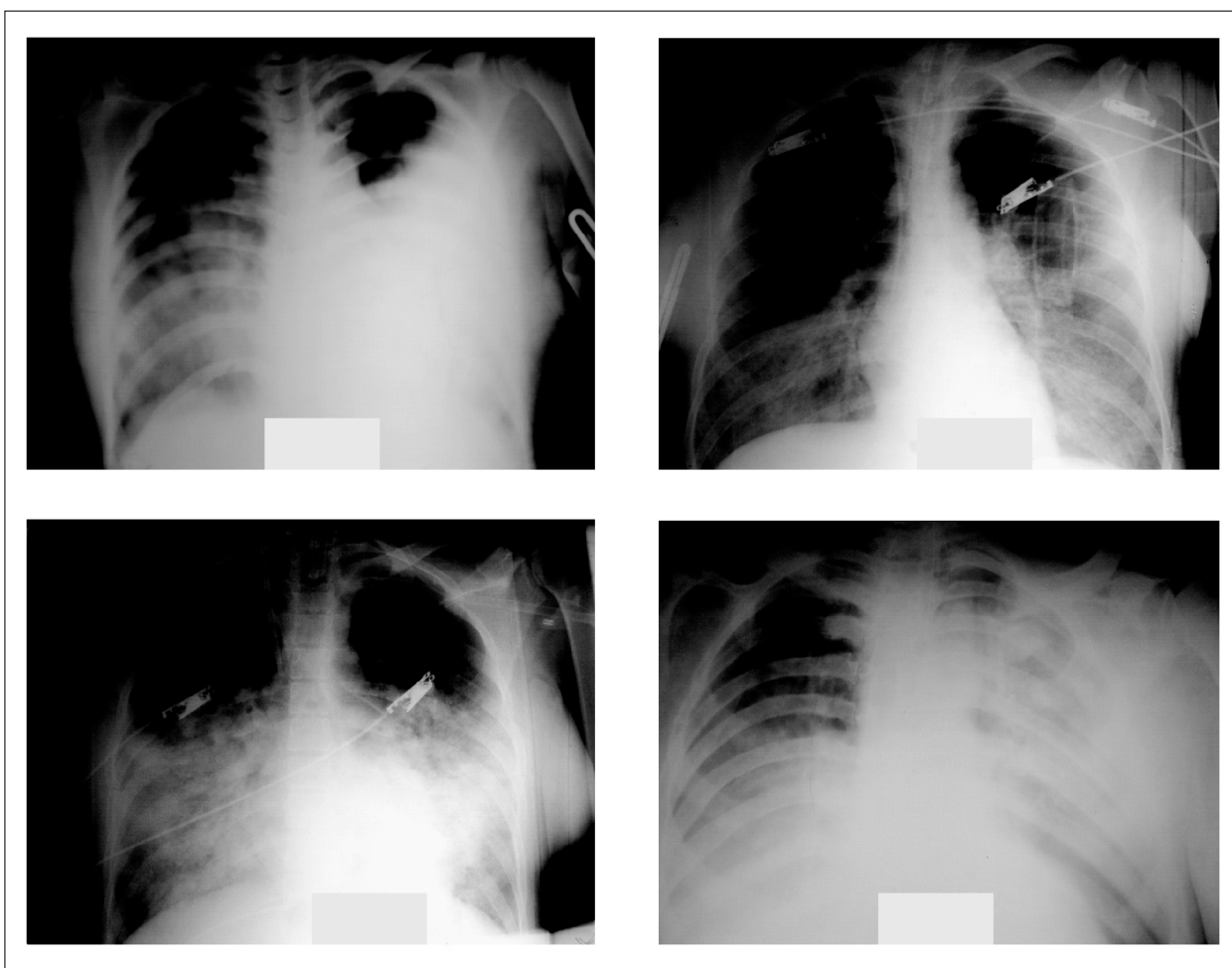


Рис. 1. Характерная рентгенологическая картина у пациенток с вирусно-бактериальной пневмонией.

Проводился инвазивный контроль показателей центральной гемодинамики (мониторы «Nihon Kohden ISM4113K»).

У 22-х пациенток с помощью аппаратного комплекса «PiCCoPlus» с приставкой «VolEF» (Pulsion, Германия) исследовался гидродинамический статус, на основании которого проводилась коррекция режимов CVVH.

Результаты и обсуждение

При ретроспективном анализе клинических событий были выявлены наиболее значимые проблемы диагностики:

1) Несоответствие тяжести гипоксемии рентгенологической картине — визуализация признаков ОРДС отставала в среднем на 24–48 ч от клинико-лабораторной картины.

2) Проблема типирования вируса носила транспортно-временной характер (лабораторная ПЦР диагностика в референс-лаборатории «Вектор» г. Новосибирска).

3) Трудности диагностики послеродового эндомиометрита и перитонита, связанные с высоким риском транспортировки пациенток на компьютерную томографию (невозможность обеспечить адекватную вентиляцию транспортными вентиляторами).

4) Невозможность (недостаточная обеспеченность) полноценного расширенного мониторинга гемо-

гидродинамического статуса для всех находившихся в реанимации пациенток (использование анализа внесосудистой воды значительно расширяло возможности респираторной поддержки и обоснованности использования методов вено-венозной гемофильтрации).

5) Отсутствие готовности ЛПУ к массовому поступлению больных в начале пандемии.

Выделены особенности клинической и инструментальной картины:

1) Тяжелая степень острого повреждения легких с высоким количеством баллов по шкале LIS (>2,5).

2) Рентгенологическая картина легких при поступлении не соответствовала тяжести ОПЛ. Это отмечают и некоторые зарубежные авторы, указывая на неэффективность стандартных режимов ИВЛ и отмечая отсутствие корреляции между улучшением сатурации при продолжительной вентиляции и летальностью [9, 10].

3) Выраженная лейкопения ($2,27 \pm 0,3 \times 10^9$ min — $1,7 \times 10^9$ max — $4,35 \times 10^9$) и тромбоцитопения (med $68,9 \pm 32,4 \times 10^{12}$ min — 42×10^{12} max — 112×10^{12}).

4) Высокие значения показателей трансаминаз: АЛТ — $239,3 \pm 90,1$ Ед/л (min — 124, max — 308), АСТ — $286,5 \pm 112,3$ Ед/л (min — 101, max — 299).

Высокая частота развития системного воспалительного ответа и полиорганной, в частности печеноч-



Рис. 2. Результаты аутопсии при ДВС-синдроме.

ной недостаточности, проявляющейся коагулопатией и кровотечениями, отмечены авторами как характерные признаки пандемического в 2009 году гриппа [11, 12].

5) Легочная гипертензия (ДЛА_{ср} – $34 \pm 3,6$ mmHg) с низким ДЗЛА – $8,2 \pm 0,6$ mmHg сопровождалась крайне высокими значениями индексов внесосудистой воды легких – $18,4 \pm 2,1$ мл/кг и проницаемости легочных сосудов – $4,6 \pm 0,4$ усл. ед.

Мексиканские коллеги, имеющие на данный момент наибольшее число наблюдений подобных пациентов, указывают на отсутствие преимуществ контроля показателей центральной гемодинамики перед обычным мониторингом [13, 14]. В то же время, ряд авторов показывают эффективность и необходимость контроля гидродинамического статуса при экстракорпоральной детоксикации [14, 15].

6) Применение респираторных маневров при ИВЛ в 7-и (13,5%) случаях привело к спонтанным разрывам легочной ткани. Такие случаи описаны в литературе, что побудило некоторых коллег отказываться от принудительной вентиляции в пользу неинвазивной поддержки или, напротив, прибегать к экстракорпоральной мембранной оксигенации [14, 16].

7) Применение продленной вено-венозной гемофильтрации носило неоднозначный эффект: не наблюдали достоверного улучшения газообменной функции легких и уменьшения степени гидратации последних, попытки форсированных режимов ультрафильтрации сопровождалась гемодинамической нестабильностью.

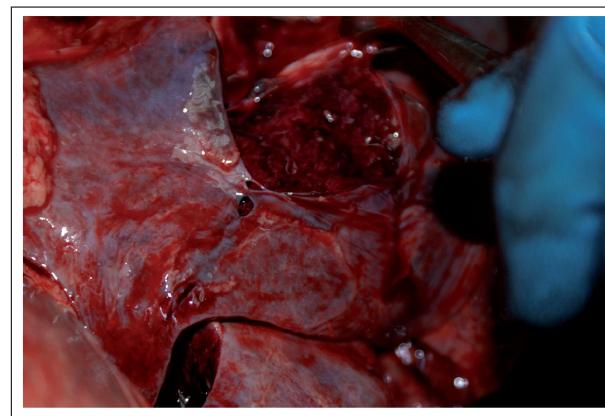


Рис. 3. Результаты аутопсии при разрыве легкого.

В литературных источниках на небольшом количестве наблюдений показана эффективность экстракорпоральной оксигенации и ингаляции оксида азота [14, 17], но в нашем исследовании отсутствовала техническая возможность широко применять эти методики (по одному наблюдению в каждом стационаре) и судить об их эффективности.

Определены особенности, обуславливающие тактику интенсивного лечения:

1) Быстрое развитие дыхательной недостаточности (на протяжении 24 часов от начала заболевания) с выраженными нарушениями газообменной функции легких, молниеносными формами отека обуславливало ранний перевод на инвазивные методы респираторной

поддержки (при индексе оксигенации ≤ 250 , пограничных значений венозной сатурации 55–60%), что позволяло снизить выраженность повреждения легких, дыхательной недостаточности и длительность респираторной поддержки.

2) Выраженные эндогенная интоксикация, системный воспалительный ответ, быстропрогрессирующие печеночная и интестинальная недостаточность обуславливали необходимость применения СДВН с органопротективной целью. При этом отдельные проявления полиорганной недостаточности (почечная, печеночная) разрешались на стадии дисфункций и не усугублялись в динамике. Стоит отметить достаточно высокую эффективность СДВН в купировании и профилактике рецидивов септического шока, а так же обеспечении гемодинамической стабильности пациенток.

3) Прерывание беременности в условиях пульмоногенного сепсиса обуславливали быстрое развитие гнойного эндомиометрита в послеродовом периоде.

Среднее пребывание в реанимационном отделении составило 9 суток (min – 2, max – 34 – в обоих случаях с летальным исходом). Летальность составила 2,4% (12 пациенток) от всех поступивших с ОРВИ, или 23,1% от поступивших в реанимацию, что в целом соответствует опубликованным данным других авторов [4, 6, 7, 18, 19]. Все погибшие женщины поступали в срок, превышающий в среднем 6 суток с момента появления первых симптомов заболевания без предварительной специфической противовирусной терапии. При анализе летальности по результатам аутопсии во всех случаях подтверждено наличие полисегментарной субтотально-тотальной вирусной серозно-десквамативной пневмонии, осложненной ОРДС и характерной для гриппа А/Н1N1. В двух случаях (3,8% от поступивших в реанимацию или 16,7% от умерших) имела место мелкоочаговая гнойная бактериальная пневмония (*Enterococcus faecium*) на фоне присоединения бактериальной инфекции, а так же деструктивная абсцедирующая пневмония

(*Pseudomonas aeruginosa*). В одном случае непосредственной причиной летального исхода на 4-е сутки с момента поступления в реанимационное отделение послужило развитие ДВС-синдрома с множественными кровоизлияниями и микротромбозами во всех паренхиматозных органах, в том числе головном мозге и надпочечниках. В одном случае патологоанатомически подтверждено осложнение ИВЛ в виде массивного разрыва легкого, эмфиземы переднего и заднего средостения, пневматоза большого сальника, брыжейки слепой и восходящей кишки, паранефральной клетчатки. В другом случае непосредственной причиной смерти явился присоединившийся абдоминальный сепсис и рефрактерный септический шок на фоне гнойного послеродового эндомиометрита.

Заключение

Наиболее тяжелое, осложненное течение гриппа А/Н1N1 отмечено у беременных в третьем триместре. Позднее начало специфической противовирусной терапии явилось независимым предиктором летальности при осложненных формах гриппа А/Н1N1. Применение гемофильтрации оказалось эффективным только в ранние сроки от начала развития вирусной пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом, в остальных случаях следует констатировать удовлетворительный органопротективный эффект при недостаточно эффективной коррекции газообменной функции легких. Сомнительна эффективность маневра рекрутирования альвеол, применение прона-позиции и неинвазивной респираторной поддержки. Активная акушерская тактика по удалению послеродовой матки в условиях пульмоногенного сепсиса и выраженной гипоксии позволяла предупредить развитие гнойного эндомиометрита и акушерского сепсиса, который значительно усугублял тяжесть состояния родильниц с вирусно-бактериальными пневмониями.

Литература

1. Dawood F. S., Jain S., Finelli L. et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (25): 2605–2615.
2. Li G., Yilmaz M., Kojic M. et al. Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. J. Clin. Virol. 2009; 46 (3): 275–278.
3. Полушин Ю. С., Храпов К. Н., Майская М. Ю., Дикарев К. В. Вирусная пневмония гриппа А (H1N1), осложненная ОРДС. Общая реаниматология 2010; VI (3): 15–23.
4. Черняев А. Л., Зайратьянц О. В., Чуцалин А. Г. и соавт. Тяжелая форма гриппа А (H1N1) – патологическая анатомия легких. Общая реаниматология 2010; VI (3): 23–29.
5. Jain S., Kamimoto L., Bramley A. M. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. N. Engl. J. Med. 2009; 361 (20): 1935–1944.
6. Erickson S. E., Martin G. S., Davis J. L. et al. Recent trends in acute lung injury/ mortality: 1996–2005. Crit. Care Med. 2009; 37 (5): 1574–1579.
7. Centers for disease control and prevention (CDC). Intensive care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2009; 58 (27): 749–752.
8. Rello J., Rodriguez A., Ibanez P. et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by influenza A (H1N1) in Spain. Crit. Care 2009; 13 (5): R148.
9. Jamieson D. J., Honein M. A., Rasmussen S. A. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. Lancet 2009; 374 (9688): 451–458.
10. Sud S., Sud M., Friedrich J. O., Adhikari N. K. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. CMAJ 2008; 178 (9): 1153–1161.
11. Skoveronski D. M., De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? Vaccine 2009; 27(35): 4754–4770.
12. Itoh Y., Shinya K., Kiso M. et al. In vitro and in vivo characterization of new swine-origin H1N1 influenza viruses. Nature 2009; 460 (7258): 1021–1025.
13. Maines T. R., Jayaraman A., Belser J. A. et al. Transmission and pathogenesis of swine-origin 2009 A (H1N1) influenza viruses in ferrets and mice. Science 2009; 325 (5939): 484–487.
14. Rosenberg A. L., Dechert R. E., Park P. K. et al. Review of a large clinical series: association of cumulative fluid balance on outcome in acute lung injury: A retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. J. Intensive Care Med. 2009; 24 (1): 35–46.
15. Napolitano L. M., Park P. K., Raghavendran K., Bartlett R. H. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 H1N1 influenza and severe respiratory failure. Crit. Care Med. 2010; 38 (4 Suppl): e74–e90.
16. Wiedemann H. P., Wheeler A. P., Bernard G. R. et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N. Engl. J. Med. 2006; 354 (24): 2564–2575.

17. *Davies A., Jones D., Bailey M.* Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2009; 302 (17): 1888–1895.
18. *Romero C. M., Cornejo R. A., Galvez L. R. et al.* Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study. *J. Crit. Care* 2009; 24 (1): 81–88.
19. *Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al.* Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A(H1N1) in Mexico. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361 (7): 680–689.
20. *Kumar A., Zarychanski R., Pinto R. et al.* Critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302 (17): 1872–1879.

Поступила 14.07.10



 **RESUSCITATION**
DECEMBER 2-4 2010
PORTO PORTUGAL

FIRST ANNOUNCEMENT

The Guidelines Congress

10TH SCIENTIFIC CONGRESS OF THE
EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL

 European
Resuscitation
Council