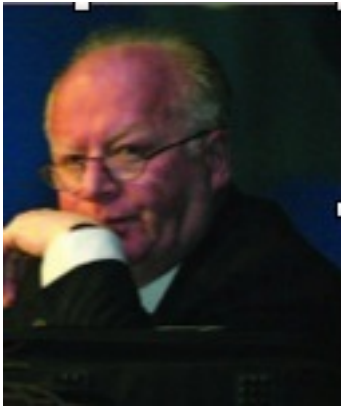


# Грипп и беременность: уроки на будущее

Д.Н. Проценко

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФДПО РГМУ  
Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова





- академик РАН, проф. Б.Р. Гельфанд

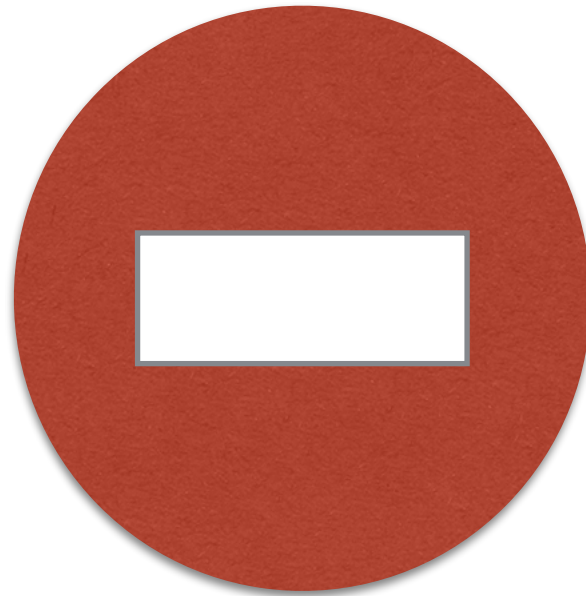


- проф. Е.А. Евдокимов









- к.м.н., в.н.с. А.И. Ярошецкий

# Декларация заинтересованности



# ЭТИОЛОГИЯ

-  Вирус гриппа А и В
-  Вирусы парагриппа 1, 2, 3 и 4 серотипов
-  Респираторно-синцитиальный вирус (чаще у детей младшего возраста)
-  Аденовирус
-  Цитомегаловирус (преимущественно у больных с иммунодефицитом)
-  Реассортантные вирусы

# «Свиной» грипп

## Вирус гриппа А/Н1N1

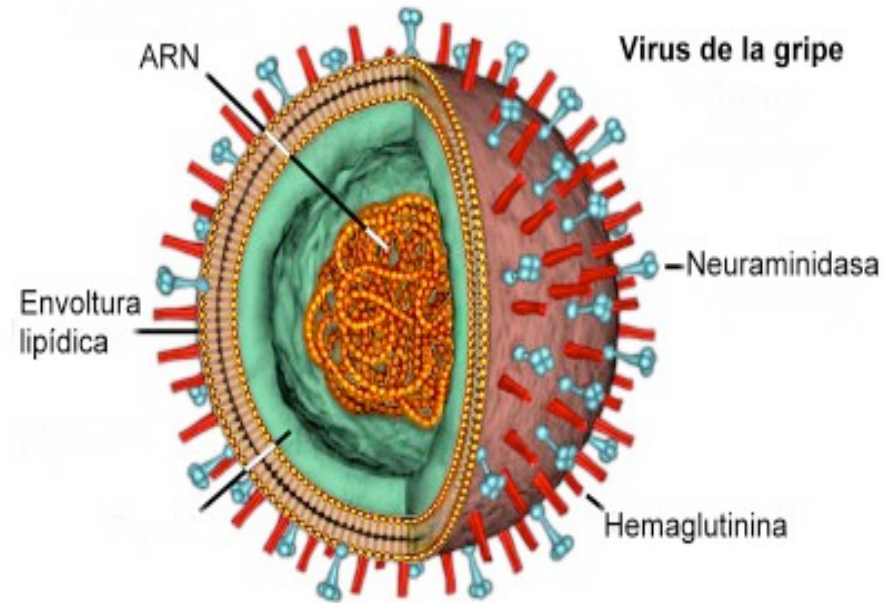
Генная структура представлена генами:

- 📌 «Свиного» гриппа, поражающего свиней Северной Америки
- 📌 «Свиного» гриппа, поражающего свиней Европы и Азии
- 📌 «Птичьего» гриппа
- 📌 Сезонного гриппа людей

# «Свиной» грипп

## Вирус гриппа А/Н1N1

- 📌 Форма - сферическая
- 📌 Размер - 80-120 нм
- 📌 Сердцевина - одноцепочечная отрицательная цепь РНК:
  - 8 фрагментов,
  - Кодировка 11 вирусных белков
- 📌 Низкая иммуногенная активность



# «Свиной» грипп

## Вирус гриппа А/Н1N1

Реализация патогенности:



Гемагглютинин,

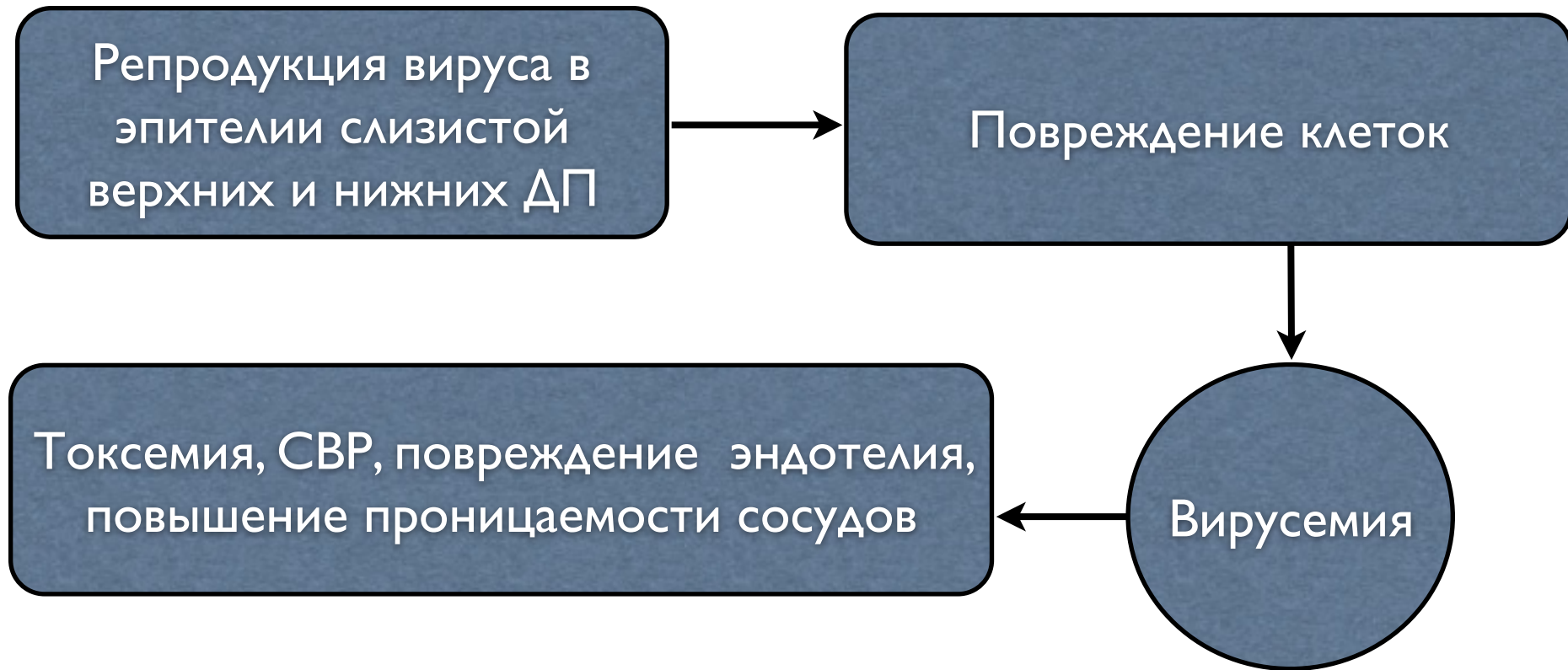


Нейраминидаза,



Белки М2, NS-1 и РВ1-F2

# Патогенез



Вирусный пневмонит??



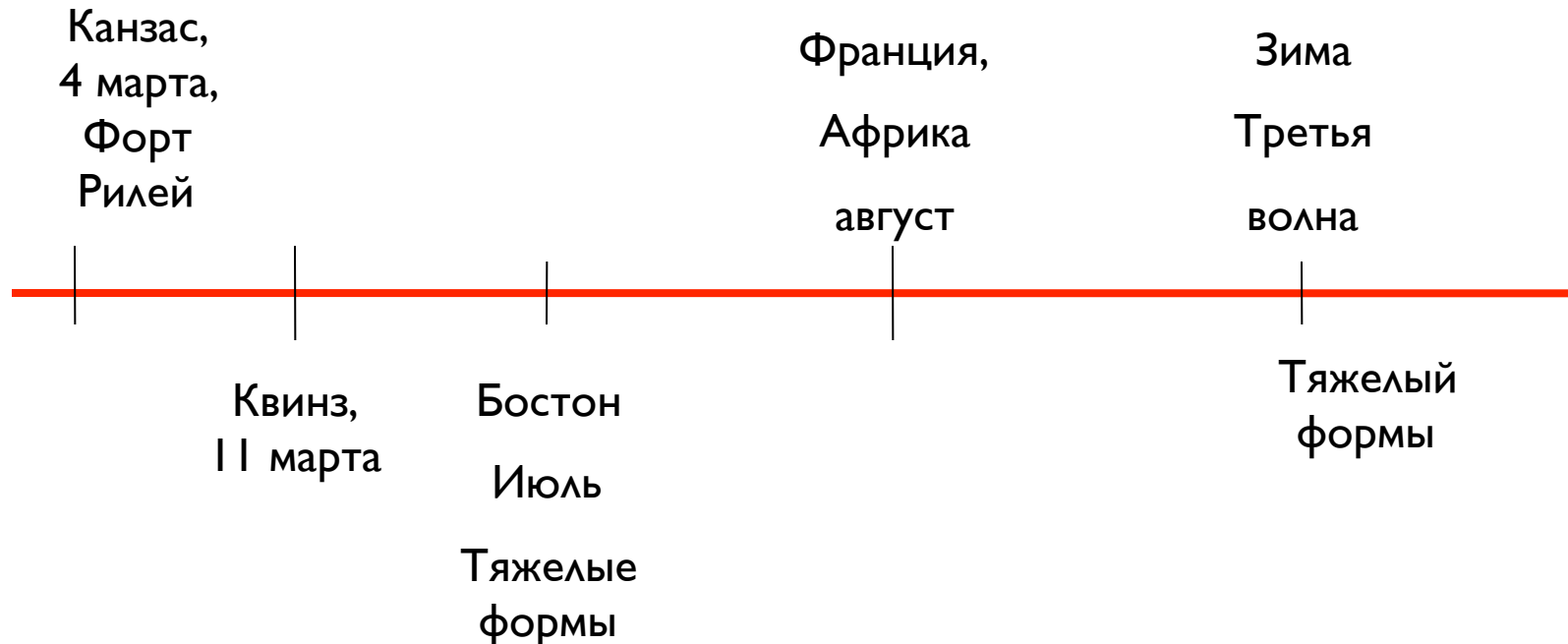
Бактериальная суперинфекция (пневмония)



# Уроки прошлого



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



Умерло около 40 миллионов человек

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



Весна 1918 г. грипп протекал в легкой форме – первая волна



Летом 1918 г. тяжелой формы гриппа стали наблюдаться среди молодых людей – вторая волна



Осень и зима 1918 -19 гг. высокий уровень заболеваемости и смертности– третья волна

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

Конец  
1956  
Китай  
Гуиджоу

США,  
июнь

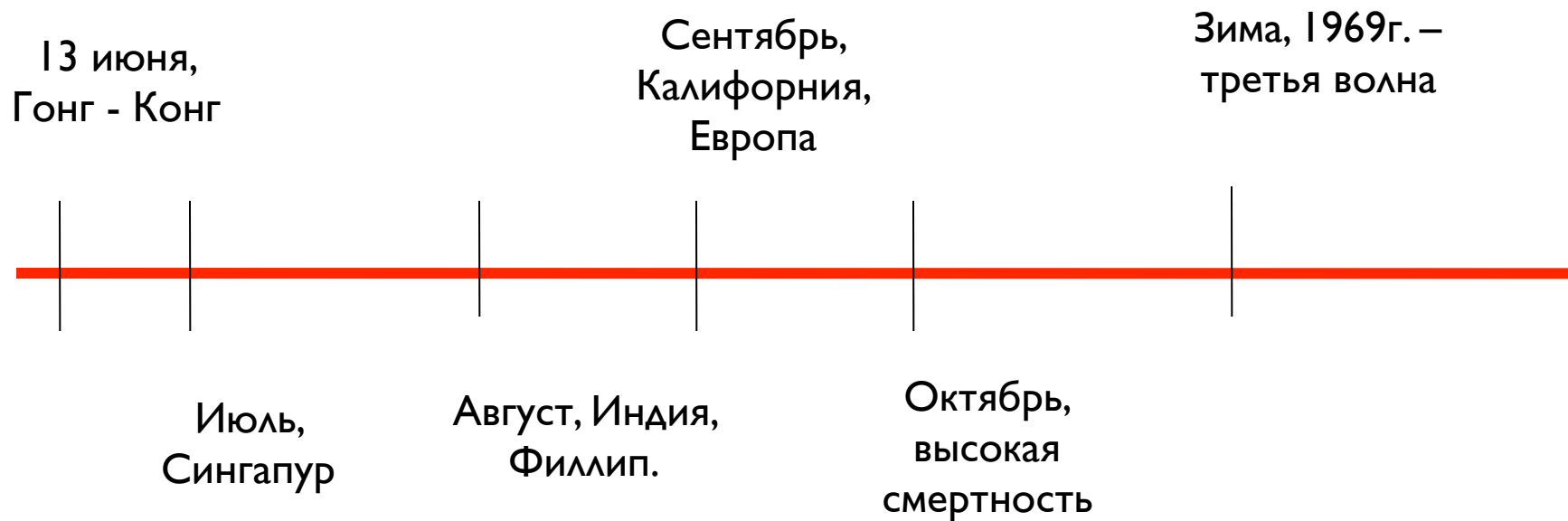
Зима 1958 г.,  
третья волна

Сингапур  
Февраль  
1957г

Гонг –  
Конг,  
апрель

Умерло около  
4 миллионов человек

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



Умерло около 1 миллиона человек

# Пандемия гриппа А (H2N2) и (H3N2)

- 📌 Начинаясь поздней зимой, преимущественно легкие формы – первая волна
- 📌 Увеличение числа больных с тяжелыми формами во всех возрастных группах – вторая волна
- 📌 Превышение уровня заболеваемости и смертности у больных с сопутствующими заболеваниями – третья волна

# Пандемия гриппа 2010 -2011 гг. (сценарий «испанки»)

- 📌 Число заболевших – 40 млн чел
- 📌 Обращение за медицинской помощью – 25 млн человек
- 📌 Около 4 млн госпитализирован
- 📌 Около 1 млн - больные блоков интенсивной терапии
- 📌 Около 200 000 человек потребуется ИВЛ
- 📌 Смертность составит около 1 мил. человек

# Пандемия гриппа 2014 – 2015 гг. (сценарий «азиатского гриппа»)

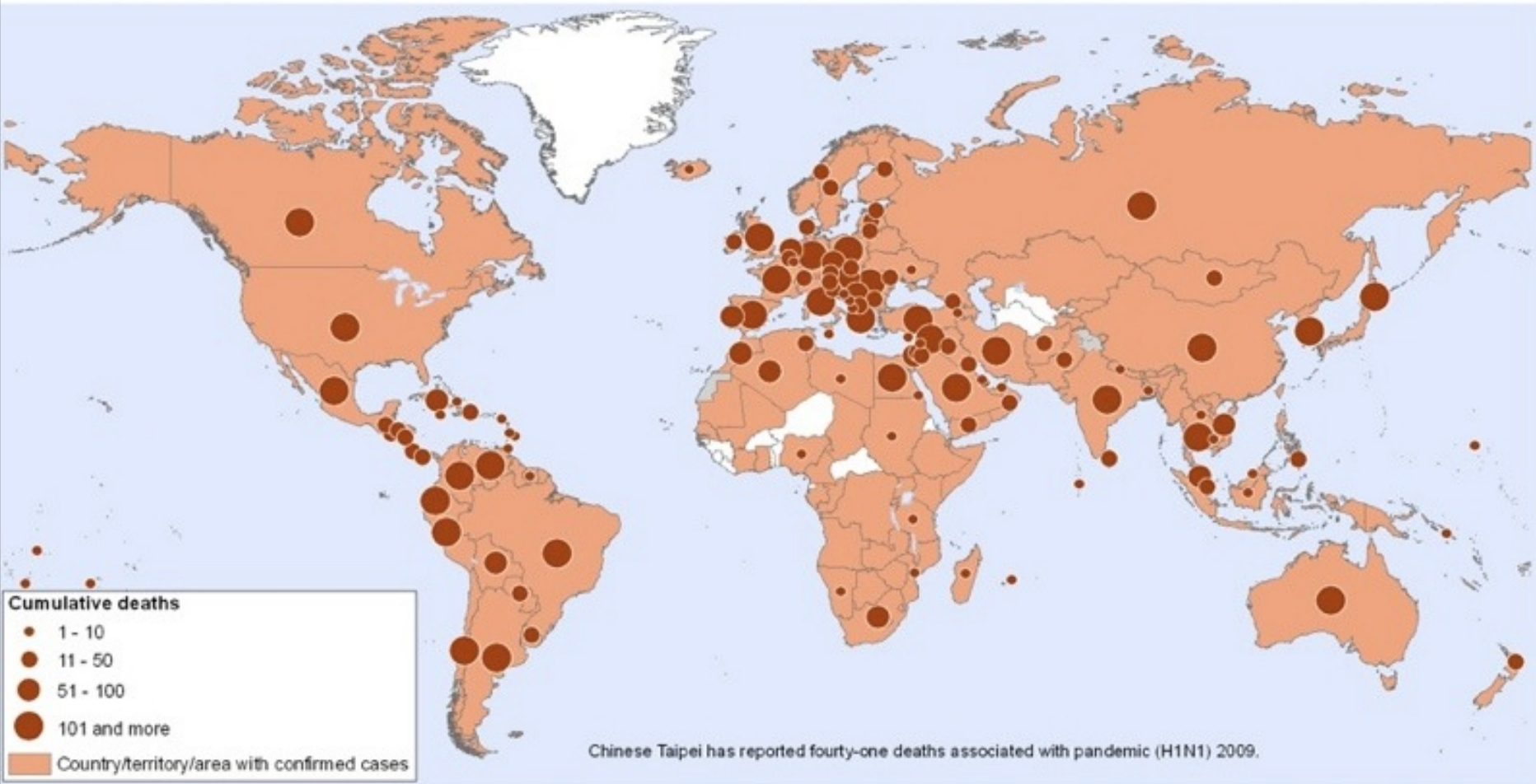
- 📌 Число заболевших превысит 40 млн человек
- 📌 Врачебная помощь потребуется более 25 млн человек
- 📌 Число больных, направленных в стационары – 400 тысяч человек
- 📌 Число больных блоков интенсивной терапии превысит 100 тысяч человек
- 📌 Число больных на ИВЛ 40 тысяч человек
- 📌 Число смертельных исходов превысит 100 000 человек



# Pandemic (H1N1) 2009

Status as of 07 February 2010

Countries, territories and areas with lab confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)  
World Health Organization



© WHO 2010. All rights reserved

Map produced: 11 February 2010, 09:00 GMT

# Реальная ситуация (данные ВОЗ 2010)

 Летальных исходов 14 142

# Региональные различия

	Южная Америка	Европа
Возраст	50 (35-58)	36 (29-53)
APACHE II	26 (20-35)	15 (10-20)
Шок, %	72	42
ИВЛ	83	64
ЗПТ	23	11
ХОБЛ	29	11
H1N1 +	34	95
Время от начала симптомов до поступления	4	4
Бактериальная пневмония	26	7
Противовирусная терапия	89	92
Кортикостероиды	63	38

# Москва, 2009

Период с 15 ноября по 15 декабря 2009

10 ОРИТ, 142 больных

- 📌 Средний возраст  $39,4 \pm 6,2$  года
- 📌 Женщин - 55,6%, беременных - 22,8%
- 📌 Подтвержденный НИИ - 34,5%
- 📌 Летальность 16,9%




# Поступление в ОРИТ

- 📌 «Напрямую» в ОРИТ - 2,8%
- 📌 Среднее время от момента госпитализации в стационар до перевода в ОРИТ  $1,6 \pm 0,4$  суток

# Факторы риска

Фактор	OR	95%CI	p
ХОБЛ	4,275	2,537 – 7,989	0,0001
Алкоголизм	3,256	0,984 – 11,466	0,041
Беременность	6,3	2,4-17,4	0,0001

# Тяжесть состояния при поступлении в ОРИТ

-  Гипоксемия ( $SpO_2 < 90\%$ ), в 70% -  $SpO_2 < 80\%$
-  Гиповентиляция в 46,5% ( $PaCO_2$  более 46 мм рт.ст)
-  ОПН/ЗПТ-13,4%.

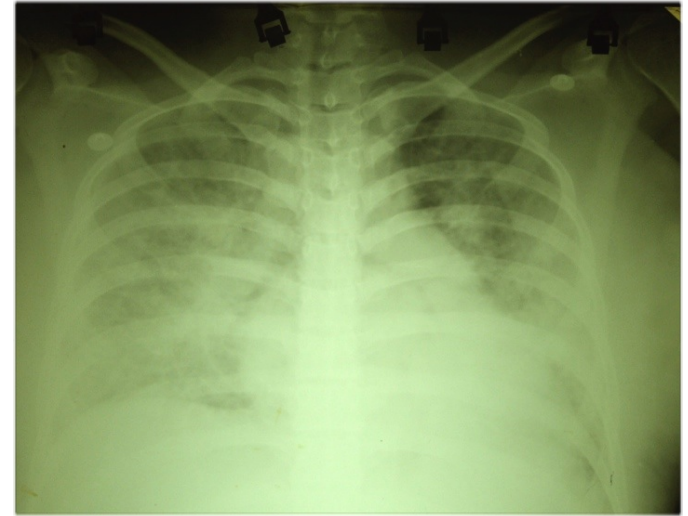
# Особенности

- 📌 Молодой пациент
- 📌 Ясное сознание
- 📌 Быстрое развитие ОДН (в первые 2 суток)
- 📌 Выраженная гипоксемия ( $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 150$ )
- 📌 Часто отсутствуют жалобы на нехватку воздуха
- 📌 «Снежная буря» на рентгенограмме
- 📌 Тотальное затемнение по типу матового стекла на КТ как при ОРДС)

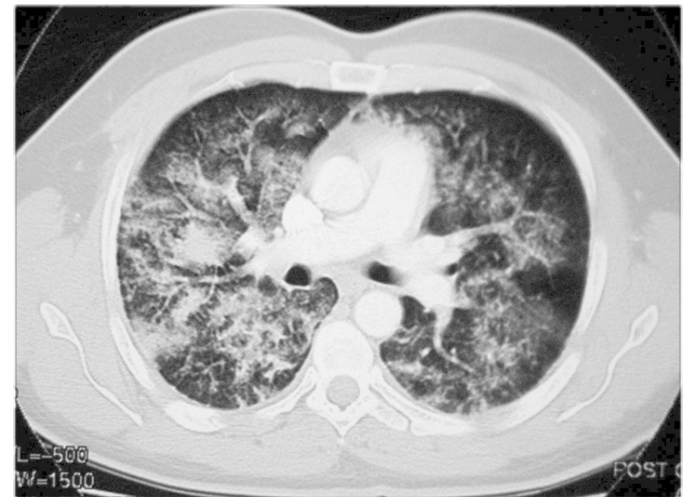


# Лучевая диагностика

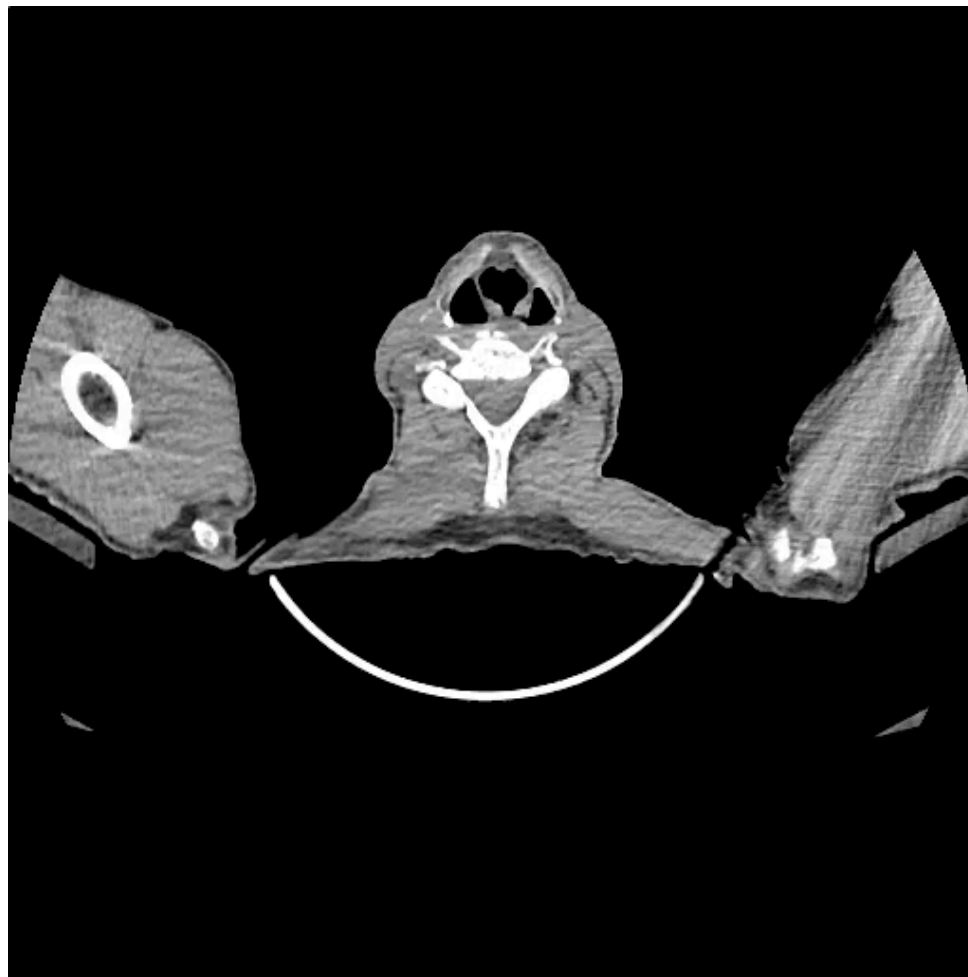
Распространенная билатеральная  
инфильтрация



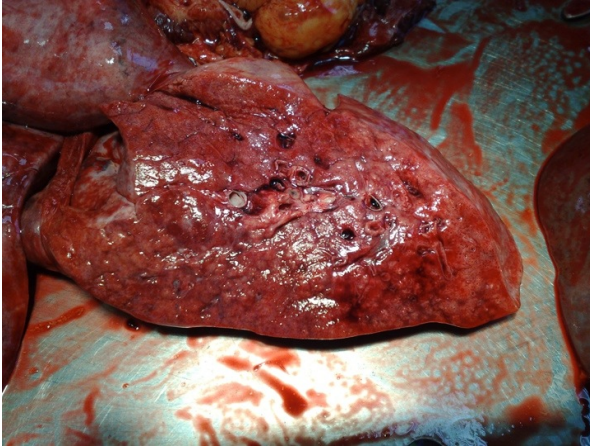
Затемнение по типу «матового  
стекла» - усиление легочного рисунка  
с сохраненной визуализацией  
сосудов и бронхов



# Лучевая диагностика



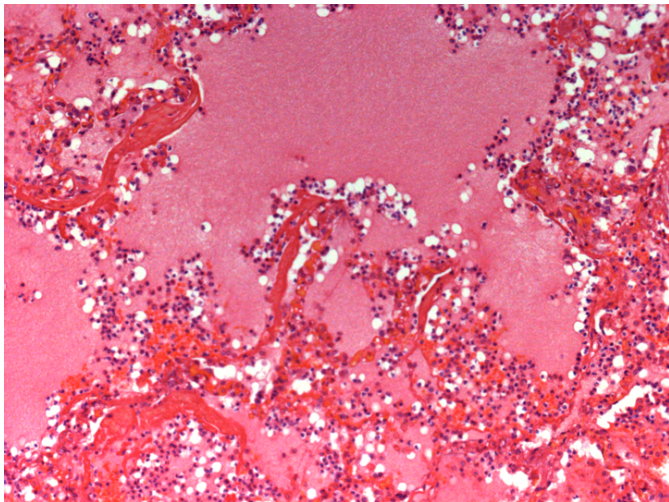
# Патологоанатомическая картина



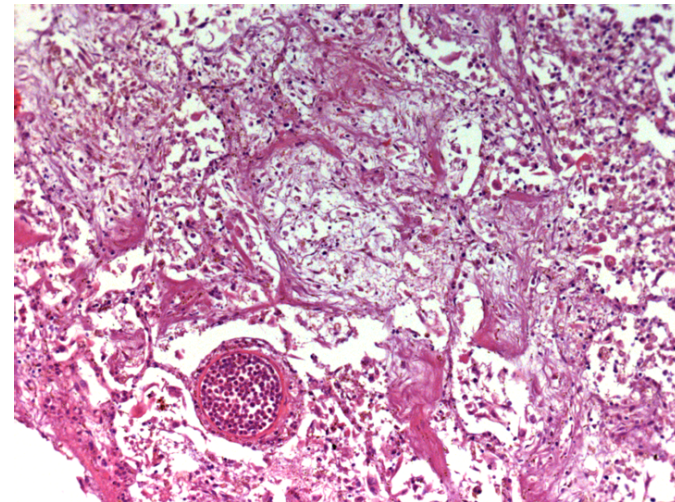
Грипп А/Н1N1. 6-е сутки от начала заболевания. Макропрепарат легких. Полнокровие ткани легких .



Грипп А/Н1N1. 16-е сутки от начала заболевания. Макропрепарат легких. Полнокровие ткани легких с нежной белесоватой сетчатостью.

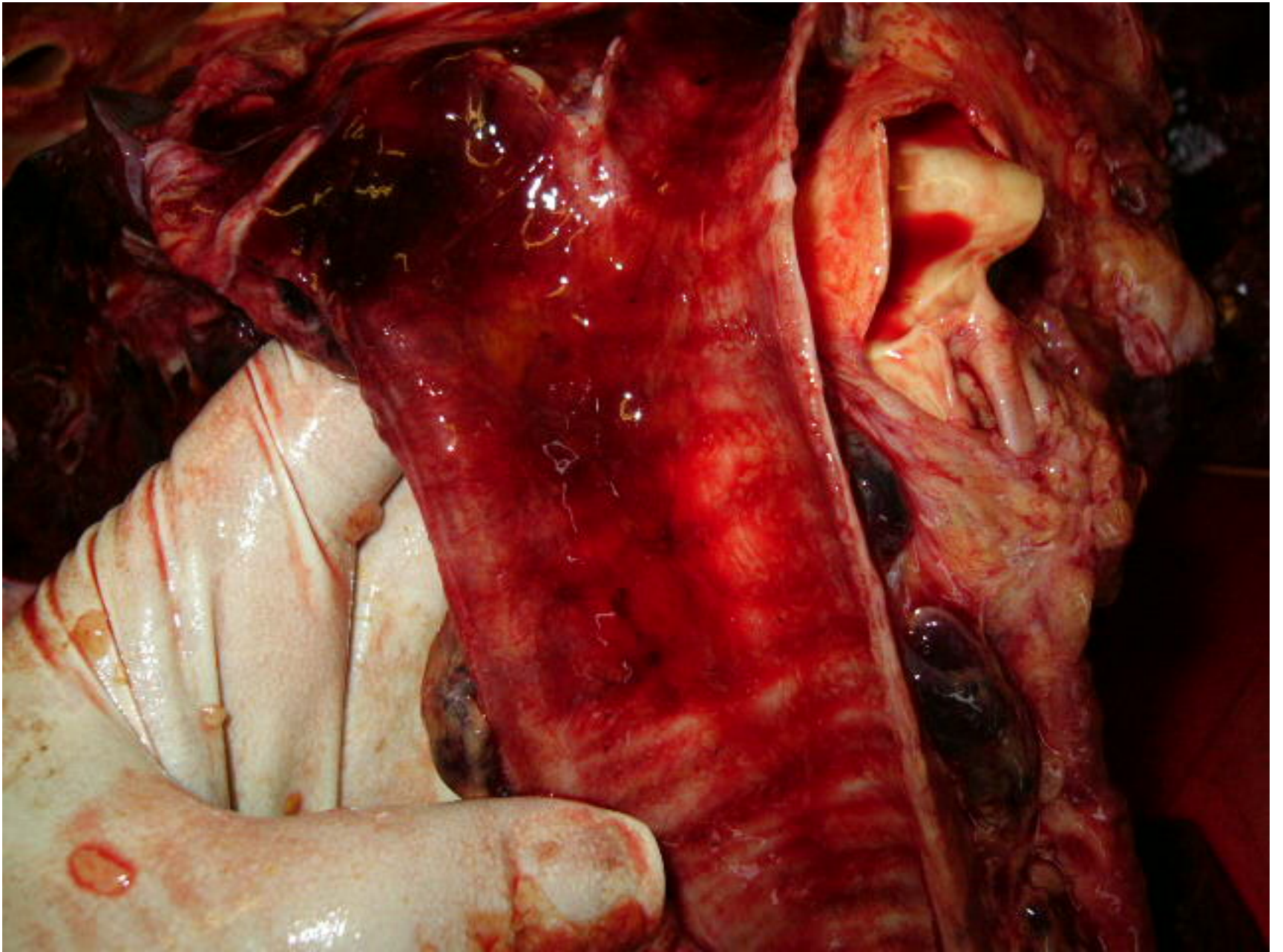


Грипп А/Н1N1. 5-е сутки от начала заболевания. ДАП: гиалиновые мембраны, внутриальвеолярный отек. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .



Грипп А/Н1N1. 19-е сутки от начала заболевания. Организующая пневмония. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 100$ .









# Особенности проведения респираторной поддержки

- Ясное сознание, сотрудничает с персоналом - возможна неинвазивная вентиляция
- Высокое давление плато (до 40-50 мбар), низкая статическая податливость (до 10-20 мл/мбар)
- Геморрагическое пропитывание альвеол - низкий потенциал рекрутирования, угнетение гемодинамики
- Рефрактерность к проводимой терапии - у большого числа больных удается поддерживать SpO<sub>2</sub> более 88% за счет PEEP 20 мбар, FiO<sub>2</sub> 100%
- Выраженная легочная гипертензия (до 80 mmHg), частое развитие ОСН
- Высокая частота пневмоторакса
- Исход в фиброз - снижение диффузионной способности, ХДН

# НИИ в ОРИТ г. Москвы 15 ноября 2010 г.

## Респираторная терапия (% наблюдений)

- 📌 Кислородотерапия 28%
- 📌 Неинвазивная вентиляция легких 2,8%
- 📌 ИВЛ 69,2 %:
  - 75% режим BiPAP
  - 12% - PCV
  - 13% - SIMV+PSV.
  - Средний дыхательный объем  $510 \pm 130$  мл (от 380 до 690 мл)
  - Давление плато  $26 \pm 13$  см.вод.ст.
  - PEEP  $8,7 \pm 4,2$  см вод.ст.
  - FiO<sub>2</sub>  $0,69 \pm 0,11$ .

# НИИ в ОРИТ г. Москвы 15 ноября 2010 г. Респираторная терапия (% наблюдений)

Концепция «безопасной ИВЛ» и «оптимального РЕЕР» →  
практическое применение ОРИТ ???



Частота пневмоторакса - 23,9%



# Протокол лечения больных

- С.Н. Авдеев
- А.С. Белевский
- А.В. Власенко,
- И.К. Волков
- В.Н. Галкин
- Б.Р. Гельфанд
- Е.А. Евдокимов
- Н.А. Малышев
- О.Б. Муравьев
- И.Ф. Острейков
- Д.Н. Проценко
- В.Б. Ченцов
- А.И. Ярошецкий

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ  
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

*"Согласовано"*  
Председатель УМС  
Департамента здравоохранения

*"Утверждаю"*  
Руководитель Департамента  
здравоохранения

*Л.Г.Костомарова*

*А.П.Сельцовский*

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛОЙ  
ВЫСОКОПАТОГЕННОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

*Методические рекомендации  
(№37)*

*Главный анестезиолог-реаниматолог  
Департамента здравоохранения  
Е.А. Евдокимов*

*Главный инфекционист  
Департамента здравоохранения  
Н.А. Малышев*

*Главный пульмонолог  
Департамента здравоохранения  
А.С. Белевский*

**Москва 2009**







# Риск тяжелого течения

- Беременные
- Дети грудного и раннего возраста, особенно дети младше 2-х лет
- Дети, получающие длительную аспириновую терапию
- Возраст 65 лет и старше
- Пациенты с хроническими заболеваниями легких
- Пациенты с застойной сердечной недостаточностью
- Пациенты с нарушениями обмена веществ (сахарный диабет)
- Пациенты, страдающие алкоголизмом
- Пациенты с хроническими заболеваниями почек, хроническим гепатитом, гемоглобинопатиями или иммунодепрессией (ВИЧ-инфекция, лекарственная иммуносупрессия), злокачественными образованиями
- Избыточная масса тела-  $BMI \geq 30 \text{ кг/м}^2$ )






# Показания для госпитализации в ОРИТ

- Начальные проявления и клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности:
  - ЧДД  $> 30$  в минуту
  - SpO<sub>2</sub>  $< 90\%$
- Артериальное давление - АДсист  $< 80$  мм рт.ст.
- Недостаточность/дисфункция других органов и систем: острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.






# Сценарий I - Первичная вирусная пневмония

-  С первых дней заболевания
-  Только H1N1
-  ПЦР+
-  Отсутствуют признаки бактериальной инфекции
-  ОДН
-  Затемнения по типу матового стекла на КТ

# Сценарий 2 - вирусно-бактериальная пневмония

-  С конца первой-начала 2-й недели
-  НІNІ + внебольничные и внутрибольничные возбудители
-  ПЦР+
-  ОДН
-  Затемнения по типу матового стекла на КТ

# Сценарий 3 - нозокомиальная пневмония

-  Чаще к концу 2-й недели
-  ПЦР +/-
-  «Проблемные» возбудители
-  ОДН
-  Высокий риск MRSA

### 3.1. Наблюдение за больными

- Электрокардиография (ЭКГ)
- Частота сердечных сокращений (ЧСС)
- Частота дыхательных движений (ЧДД)
- Артериальное давление (АД)
- Центральное венозное давление (ЦВД)
- Насыщение гемоглобина кислородом ( $SpO_2$ )
- Термометрия ( $T_1$ ,  $T_2$ ,  $\Delta T$ )

Дополнительный мониторинг:

- Центральной гемодинамики (СВ, СИ, ОПСС и др.)
- Капнометрия ( $EtCO_2$ )

Постоянно

### 3.2. Лабораторные показатели

1. Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты)	Ежедневно
2. КЩС и газы крови артериальной и/или смешанной венозной крови, глюкоза сыворотки крови	Не менее 2 раз в сутки
3. Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, мочевины, общий билирубин, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТП, $\alpha$ -амилаза, С-реактивный белок)	Ежедневно
4. Коагулограмма (фибриноген, тромбиновое время, АЧТВ, МНО, протромбиновый индекс)	Ежедневно
5. Микроскопия дыхательных путей (окраска по Граму);	1 раз в три дня
6. Микробиологический анализ крови, мочи, отделяемого дыхательных путей (определение чувствительности к антибиотикам).	1 раз в три дня



### 3.3. Инструментальные методы обследования

1. Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в два дня (при тяжелом течении и/или наличии пневмоторакса — ежедневно)
2. Ультразвуковое исследование плевральных полостей и органов брюшной полости	1 раз в три дня
3. Эхокардиография	1 раз в три дня
4. Дуплексное сканирование вен нижних конечностей	1 раз в три дня

### 3.4. Противовирусная терапия.

Применение при первом подозрении на развитие заболевания, длительность терапии не менее 5 дней

1. Осельтамивир (Тамифлю)  
300 мг/сутки  
или

2. Занамивир (Реленза) (ингаляционно) 20 мг/сутки  
или

3. Имидазолилэтанамид пентадидовой кислоты (Ингавирин)  
90 мг в сутки (180 мг в сутки при тяжелых формах)

Беременным и детям от 2 лет  
150 мг/сутки

При спонтанном дыхании  
(порошковый ингалятор)

Имидазолилэтанамид пентадидовой кислоты **не рекомендуется** у беременных и детей до 12 лет

### 3.5. Антимикробная терапия

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 <b>не применять</b> ) 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)

Максимальная  
антимикробная  
терапия

пне-  
ИТ

Меропенем (3 г) или Имипенем/  
циластатин (2 г) + линезолид (1,2 г)  
или ванкомицин (2 г)

пне-  
ИТ на

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 дан-  
ным микробиологических анализов

**Почему максимальная стартовая АБТ в  
медицине критических состояний?**

# Значение S.aureus



## Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance

November 2009

When pneumonia is present, treatment with antibiotics should generally follow recommendations from published evidence-based guidelines for community-acquired pneumonia<sup>15</sup>. However, seasonal influenza and past influenza pandemics have been associated with an increased risk of secondary *Staphylococcus aureus* infections, which may be severe, rapidly progressive, necrotizing, and, in some occasions, caused by methicillin-resistant strains. The results of microbiological studies, wherever possible, should be used to guide antibiotic usage for suspected bacterial co-infection in patients with the new influenza A (H1N1) virus infection.

### 3.6. Респираторная терапия (см. приложение 2)

1. Ингаляции кислорода через простую лицевую маску или маску с резервуаром для достижения  $SpO_2 > 90\%$  ( $> 95\%$  для беременных)

Критерии адекватности респираторной терапии:

$PaO_2 > 55$  мм рт. ст.

$SpO_2 > 90\%$

( $> 95\%$  для беременных)

$PvO_2$  35-45 мм рт. ст.

CPAP 7.5—12.5 см вод. ст. или

PS/PEEP 12-20/7.5-12.5 см вод. ст.

Концепция  
«безопасной ИВЛ»

• Если  $SpO_2 < 90\%$  (на фоне  $O_2$  или ИВЛ) или баротравма

Параметры ИВЛ:

ДО 6-8 мл/кг ИМТ

Давление плато  $< 30$  см вод. ст.

$FiO_2 < 0,6$

Вариант  
«убывающего»  
подбора PEEP  
NB! Риск баротравмы

величины оптимального PEEP в пределах 10-15 см вод. ст.

**ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫЕ / АДАПТИВНЫЕ**

**РЕЖИМЫ ВЕНТИЛЯЦИИ - ASV**



# «Жизнеспасительная» терапия (терапия «отчаяния»)

- Нейромышечная блокада (28% пациентов)
- Ингаляция NO (13,7%)
- Высокочастотная осцилляторная вентиляция (11,9%)
- ЭКМО (центрифужный насос) (4,2%)
- Вентиляция на животе (3,0%)

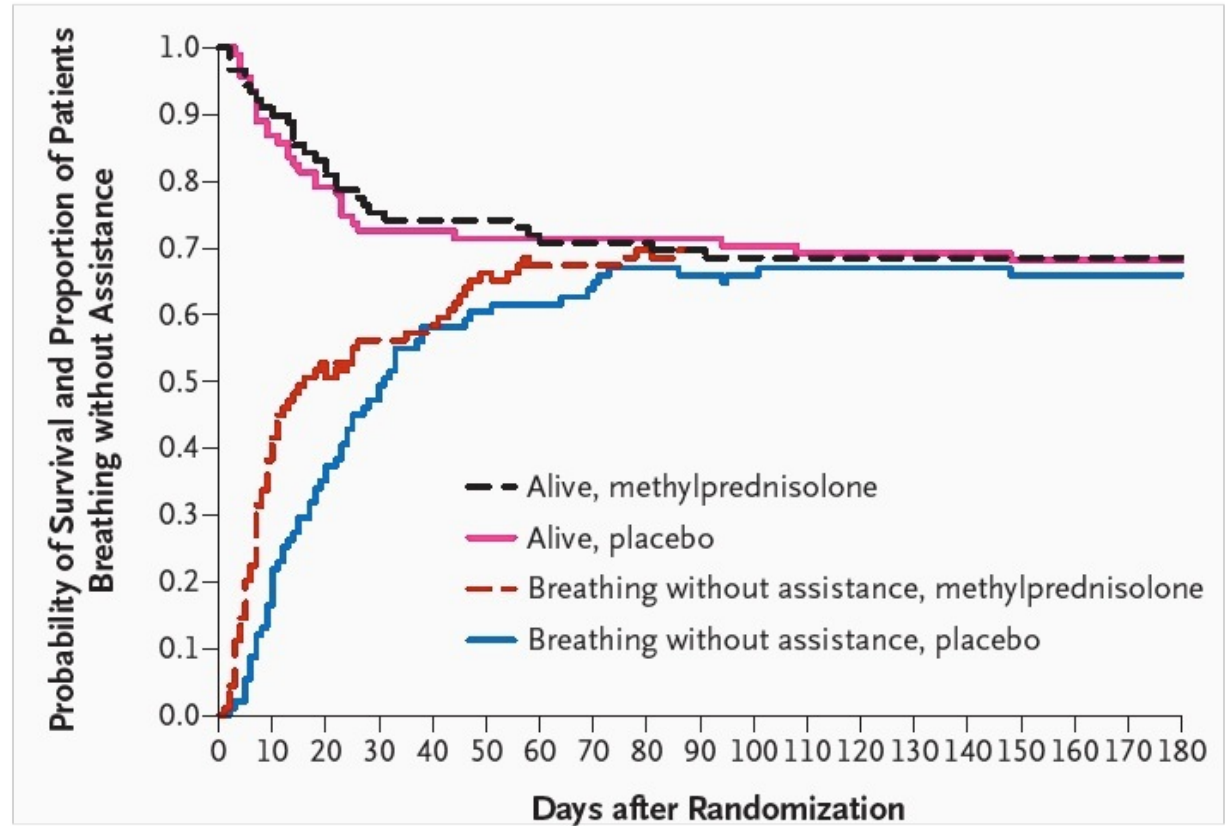
### 3.12. Дополнительные методы лечения

Натрия селенита 1000 мкг/сутки	Длительность 14 дней
Ацетилцистеин	70 мг/кг веса в сутки до увеличения $PaO_2/FiO_2 > 250$ мм рт. ст.
Сальбутамол	2,5 мг 6 раз в день через небулайзер, либо в/в постоянная инфузия 15 мкг/кг в час
Метилпреднизолон	Строго по показаниями с учетом возможной иммуносупрессии
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), жаропонижающие средств	Парацетамол (ацетаминофен) перорально или в виде в/в инфузии. <b>Не рекомендуется</b> назначение салицилатов (аспирин и аспиринсодержащие препараты) детям и взрослым пациентам (в возрасте до 18 лет)
Оксид азота	При резистентной гипоксемии — 10-40 ppm
При сохраняющейся рефракторной гипоксемии — рассмотреть возможность использования:	
1. Маневр «открытия» альвеол (приложение № 5)	Высокий риск баротравмы (пневмоторакса)!
2. Прон-позиция	Не менее 6 — 8 часов
3. Сурфактант-терапия	Ингаляция через небулайзер после маневра открытия 2—3 раза/24 часа
4. Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	
5. Высокочастотная осцилляторная (3-15 Гц) (или сочетанная) вентиляция легких	

Вопросы особого интереса

# Метилпреднизолон

Отсутствуют  
убедительные  
данные об  
эффективности  
метилпреднизолона  
у больных с ОРДС



# Экстракорпоральные методы оксигенации

ЭКМО снижает:

- Летальность,
- Длительность ИВЛ
- Длительность пребывания в ОРИТ

Parameter	ECMO (n = 61)	Mechanical Ventilation But Without ECMO (n = 133)	P Value
Age, median (IQR), y	36 (27-45)	44 (31-54)	.02
Male sex	29 (48)	63 (47)	.54
BMI, median (IQR)	29 (23-36)	29 (24-37)	.92
Chronic lung disease	18 (30)	35 (26)	.64
APACHE III comorbidity <sup>b</sup>	5 (8)	30 (23)	.02
Pregnancy or postpartum	10 (16)	12 (9)	.21
Diabetes mellitus	9 (15)	23 (17)	.64
H1N1 positive	56 (92)	107 (80)	.05
At ICU admission			
Mechanical ventilation	53 (87)	117 (88)	.80
Vasopressor	35 (57)	46 (34)	.02
Renal replacement therapy	5 (8)	9 (7)	.95
Duration or length of stay, median (IQR), d			
Mechanical ventilation	18 (9-27)	8 (4-14)	.001
ICU	22 (13-32)	12 (7-18)	.001
Hospital	28 (15-43)	20 (13-31)	.07
Mortality			
in ICU	14 (23)	12 (9)	.01
in hospital	14 (23)	17 (13)	.06

The Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A (H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-1895

