

## Информационное письмо от 28 ноября 2009 г.

### Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Минздравсоцразвития России направляет для использования в работе информационное письмо «Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия», подготовленное специалистами ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Министерства здравоохранения Забайкальского края, НИИ реаниматологии имени В.А. Неговского РАМН, ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России», ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии».

Приложение: на 9 л. в 1 экз.

**Заместитель Министра**

**В.И. Сковцова.**

#### УТВЕРЖДАЮ

Заместитель Министра здравоохранения и  
социального развития Российской Федерации  
В.И. Сковцова

\_\_\_\_\_ 2009 г. \_\_\_\_\_

### ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

#### ГРИПП А/Н1N1 И ВЫЗВАННАЯ ИМ ПНЕВМОНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ. ЭТИОТРОПНАЯ И РЕСПИРАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ.

#### Информационное письмо подготовлено:

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» (Т.Е. Белокриницкая, Н.В. Ларёва, Ю.В. Пархоменко, К.Г. Шаповалов) и Министерством здравоохранения Забайкальского края (В.Ф. Лига, Т.В. Хавень, М.В. Орлова, Т.С. Юркова) при участии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (В.И. Широкова, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева) ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» (Л.В. Адамян – главный специалист по акушерству и гинекологии Минздравсоцразвития России), ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (В.В. Малеев – главный специалист по инфекционным болезням

Минздравсоцразвития России), ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России» (Р.М. Хаитов, М.П. Лусс) и НИИ реаниматологии РАМН.

Течение гриппа А/Н1N1 может сопровождаться появлением осложнений в виде тяжелых вирусно-бактериальных пневмоний и сопровождаться летальными исходами.

Группой высокого риска по тяжести течения заболевания и развитию осложнений являются беременные и женщины, находящиеся в послеродовом периоде.

В целом при гриппе госпитализация показана больным с тяжёлым и средней тяжести течением инфекции, а в период эпидемии – всем беременным с выраженным синдромом интоксикации. При развитии пневмонии госпитализация беременных обязательна, независимо от тяжести её течения.

Беременные с тяжелыми формами гриппа и при тяжелых пневмониях должны помещаться в блок интенсивной терапии, персонал которого подготовлен к оказанию специализированной помощи: неинвазивной вентиляции легких, искусственной вентиляции легких, легочно-сердечной реанимации, при необходимости - к санационной бронхоскопии. Наблюдение и лечение таких беременных осуществляют совместно врачи-терапевты (пульмонологи), инфекционисты, анестезиологи-реаниматологи и акушеры-гинекологи.

#### Принципы и схемы терапии

##### 1. Этиотропная терапия

В связи с тем, что беременные женщины являются группой повышенного риска по развитию осложнений, угрожающих жизни, им показано назначение противовирусных препаратов при лечении инфекции, вызываемой новым гриппом типа А(Н1N1).

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, лечение антиретровирусным препаратом осельтамивиром беременных женщин следует начинать как можно раньше после появления симптомов, не дожидаясь результатов лабораторных тестов, поскольку осельтамивир наиболее эффективен в течение первых 48 часов заболевания.

Лечение беременных с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо начинать и в более поздние сроки. При отсутствии осельтамивира или невозможности его применения по какой-либо причине можно использовать занамивир.

При назначении указанных противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери.

Информация по дозировке препаратов представлена в таблице № 1.

Таблица №1.

**Рекомендации в отношении дозировки противовирусных препаратов женщинам в период беременности и в послеродовый период при лечении инфекции, вызываемой вирусом гриппа типа А(H1N1)**

Название препарата (МНН)	Схема лечения
Осельтамивир	75 мг капсула или 75 мг суспензии дважды в день в течение 5 дней
Занамивир	Две ингаляции по 5мг (всего 10мг) дважды в день в течение 5 дней

Следует отметить, что осельтамивир и занамивир - это препараты, по уровню безопасности относящиеся к категории "С", которая указывает на то, что не были проведены клинические исследования для оценки безопасности применения данных препаратов для беременных и кормящих женщин. Тем не менее, имеющиеся данные по оценке рисков и преимуществ указывают на то, что беременным и кормящим женщинам с подозреваемым или подтвержденным гриппом необходимо быстрое проведение противовирусной терапии, т.к. возможные преимущества от его применения превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка. Вопрос о необходимости назначения указанных противовирусных препаратов решается консилиумом с учетом жизненных показаний. При назначении терапии должно быть получено письменное информированное согласие пациентки на лечение.

**Особые указания по противовирусной терапии**

1. Лечение должно быть начато как можно раньше: **в течение 48 часов от начала заболевания**, что в большей степени обеспечивает выздоровление.

2. При лечении **не следует ожидать лабораторного подтверждения гриппа**, поскольку это задержит начало терапии, а отрицательный экспресс-тест на грипп не опровергает диагноз гриппа. Следует учитывать, что чувствительность к экспресс-тестам составляет 10-70 %.

3. Противовирусные препараты беременным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки. При отсутствии осельтамивира (тамифлю) или

невозможности его применения по какой-либо причине можно использовать занамивир (реленза).

4. При отсутствии осельтамивира (тамифлю), занамивира (релензы) или невозможности их применения по какой-либо причине допустимо применение 0,04% раствора панавира по 5,0 мл в/в 2 инъекции через 24 часа. Эти препараты по уровню безопасности относятся к категории "С" (клинические исследования для оценки безопасности применения данных препаратов для беременных и кормящих женщин не были проведены). В связи с тем, что беременным и кормящим женщинам с подозреваемым или подтвержденным гриппом необходимо максимально быстро начать противовирусную терапию, возможные преимущества от их применения превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка. При назначении терапии должно быть получено письменное информированное согласие пациентки на лечение.

**2. Антибактериальная терапия**

Важной частью в лечении пневмоний у больных с осложненными формами гриппа является выбор антибактериальной терапии. При постановке диагноза пневмония, согласно существующим международным рекомендациям, **антибактериальная терапия должна быть назначена в течение ближайших четырех часов**. Этот показатель относится к числу индикаторов, по которым оценивают качество оказания лечебной помощи. У тяжелых больных способ введения антибиотиков является внутривенный.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenza*) предпочтительнее использовать следующие схемы антибиотикотерапии:

- цефалоспорин III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид;

При третичной бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители – метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, грам(–) микроорганизмы) обосновано назначение следующих препаратов (в различных комбинациях):

- цефалоспорин IV поколения ± макролид;
- карбапенемы;
- ванкомицин;
- линезолид.

**3. Адекватная респираторная поддержка** - является важнейшим и необходимым компонентом комплексной терапии.

➤ **Показатели сатурации кислорода должны определяться у всех беременных с пневмонией!**

При развитии пневмонии на фоне гриппа часто возникает необходимость назначения адекватной респираторной поддержки. Респираторная поддержка проводится тремя методами: ингаляция чистым медицинским увлажненным кислородом, неинвазивная вентиляция легких и искусственная вентиляция легких. Неэффективность проводимой респираторной поддержки служит основанием для перехода от одного метода к другому.

**Алгоритм действий \***

- При  $SpO_2 < 90\%$  начать респираторную терапию – ингаляцию увлажненного кислорода через лицевую маску или назальную канюлю.
- Поток  $O_2$  от 4-6 до 10-15 л/мин.
- Положение больной – с приподнятым головным концом кровати на  $30^\circ$ .
- При неэффективности ВВЛ – показана ИВЛ.

\* данные рекомендации носят общий характер и респираторная терапия может быть скорректирована в зависимости от состояния пациента.

**Показаниями к ИВЛ при пневмонии являются:**

- неэффективность методов ВВЛ:

- сохранение одышки - тахипноэ более 40 в минуту, не исчезающее после снижения температуры,
- продолжающееся снижение  $PaO_2$ , несмотря на повышенную  $FiO_2$ ,
- прогрессирующее снижение  $PaCO_2$ ;
- снижение  $SpO_2 < 80\%$  на фоне ингаляции кислорода;
- $PaO_2/FiO_2 < 200$  мм.рт.ст.

- вторая стадия ОРДС по клинико-рентгенологическим данным, особенно важны начинающиеся нарушения сознания и психики (сонливость, эйфория, возбуждение, галлюцинации).

**Особенности проведения ИВЛ:**

- Положение больной – с приподнятым головным концом кровати на  $30^\circ$ .
- Показано удлинение фазы вдоха ( $Ti:Te$  1:1 – 1,5:1).
- Следует использовать инспираторную паузу ("плато") не меньше 15% от длительности вдоха.
- Р пиковое  $\leq 35$  см.вод.ст;

- Р плато  $\leq 30$  см.вод.ст;
- Показано применение ПДКВ, уровень которого регулируют по величине  $SpO_2$  – (минимально достаточно - 93%) и параметрам гемодинамики. Алгоритм – 5-8-10 см.вод.ст.
- Возможно применение режима периодического раздувания легких (Sigh).
- Если, несмотря на перечисленные мероприятия,  $SpO_2$  – ниже 93%, приходится применять увеличенное  $FiO_2$  до 0,6.

Помимо сатурации необходимо ориентироваться на следующие параметры:

- $PaO_2$  – 60-100 мм.рт.ст;
- $PaCO_2$  – 35-45 мм.рт.ст;
- $EtCO_2$  – 3,7-4,7%.
- Если гипоксемия не поддается устранению традиционными и специальными методами ИВЛ, целесообразно использование prone-положения (pron-позиции) (до 12 ч/сут).
- Установление минимального дыхательного объема, при котором нет гипоксии (6 мл/кг идеальной массы тела), при этом необходимая минутная вентиляция поддерживается увеличением частоты дыхания.

**Стратегические вопросы вентиляции (по степени инвазивности):**

Инсуффляция увлажненного  $O_2$  низким потоком (4-6 л/мин) через маску или носовые канюли.

$SpO_2 \geq 90\%$

$SpO_2 < 90\%$

Самостоятельное дыхание с CPAP (маска, неинвазивная ИВЛ) (поток 15 и более л/мин – зависит от типа реализации CPAP), при неинвазивной ИВЛ - BiPAP.

$SpO_2 \geq 90\%$

$SpO_2 < 90\%$

Инвазивная ИВЛ + PEEP.

$SpO_2 \geq 90\%$

Инвазивная ИВЛ + PEEP + IRV(1:1-1,5:1- 2:1).  
 $SpO_2 < 90\%$

$SpO_2 \geq 90\%$

$SpO_2 < 90\%$

Инвазивная ИВЛ + PEEP + IRV(2:1) + FiO<sub>2</sub> до 60%.

$SpO_2 \geq 90\%$

$SpO_2 < 90\%$

Инвазивная ИВЛ + PEEP + IRV(2:1) + FiO<sub>2</sub> до 60% + лазикс 0,5-1 мг/кг.

$SpO_2 \geq 90\%$

$SpO_2 < 90\%$

Инвазивная ИВЛ + PEEP + IRV(2:1) + FiO<sub>2</sub> до 100% (не более 24 ч).

В таблице № 2 приведен алгоритм ведения больной при инвазивной ИВЛ.

Таблица № 2

### Ведение больной при инвазивной ИВЛ

Мероприятия	Периодичность
Оценка сознания, общего состояния, АД, ЦВД, аускультация легких, контроль параметров ИВЛ, аспирация секрета из трубки	1 раз в час
Поворот больного, вибромассаж,	1 раз в час днем, через 3 часа ночью
Бронхоскопия	по показаниям

Пульсоксиметрия	постоянно
КОС, газы крови	4-6 раз в сутки
Обработка полости рта	3-4 раза в сутки
Уход за аппаратом ИВЛ, промывание мочевого катетера	2-3 раза в сутки
Клинические и биохимические анализы	1 раз в сутки
Рентгенография легких	Первые 5 суток – ежедневно, затем – по показаниям*
Посев мокроты, замена эндотрахеальной трубки или трахеостомической канюли, очистительная клизма	Через 2-3 суток

\* Поскольку перевод на ИВЛ осуществляется при неэффективности неинвазивной респираторной поддержки, при выраженных признаках гипоксии у матери и плода, тактика ведения представлена с учетом того, на этом этапе беременная родоразрешена.

Условия безопасного прекращения респираторной поддержки – устранение причины дыхательной недостаточности. Необходимо восстановление глоточных и гортанных рефлексов, ясное сознание. Важным условием успешного прекращения ИВЛ является возможность снизить FiO<sub>2</sub> до 0,35-0,4, а также уменьшить частоту дыхания до 12-14 в минуту без нарушения адаптации больного к респиратору.

### Безусловные критерии возможности прекращения респираторной поддержки:

- четкая положительная динамика по основному заболеванию;
- спонтанная дыхательная активность;
- достаточный мышечный тонус.

### Дополнительные критерии:

- отсутствие или значительный регресс воспалительных изменений в легких;
- отсутствие признаков SIRS;
- стабильная гемодинамика, ЧСС < 120;
- адекватный диурез;
- компенсированные сдвиги гемостаза;
- при FiO<sub>2</sub> не более 0,3 в течение суток SpO<sub>2</sub> по пульсоксиметру не ниже 90 %, PaO<sub>2</sub> не ниже 80 мм рт.ст. (Pa O<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> не менее 250);
- восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка;

- при временном переводе на самостоятельное дыхание отношение  $f/VT$  меньше 100.

Желательно сочетать вентиляцию легких с введением лекарственных средств через небулайзер, что позволяет улучшить мукоцилиарный клиренс, купировать неэффективный и непродуктивный кашель.

При тяжелых пневмониях возможно применение препарата Сурфактант-БЛ как части комплексного лечения согласно «Инструкции по медицинскому применению препарата Сурфактант-БЛ» (регистрационный номер: РN003383/01). Вопрос о необходимости применения препарата решается индивидуально консилиумом специалистов и при наличии письменного информированного согласия пациента. При нахождении пациента в бессознательном состоянии решение о назначении препарата по жизненным показаниям решается консилиумом.

#### **При беременности возможно применение:**

I триместр – муколитики (лазолван 2-3 мл с физраствором в соотношении 1:1 2-3 раза в день); бронходилататоры (беродуал по 20 капель в 2-4 мл физраствора 2 раза в день).

II-III триместр – муколитики (лазолван 2-3 мл с физраствором в соотношении 1:1 2-3 раза в день); бронходилататоры (сальбутамол 2,5-5 мг в 5 мл физраствора 2 раза в день).

#### **В послеродовом и постабортном периоде:**

- муколитики: лазолван 2-3 мл с физраствором в соотношении 1:1 2-3 раза в день;
- глюкокортикостероиды (будезонид – 0,5-1,0 мг в 2 мл раствора);
- бронходилататоры (беродуал по 20 капель в 2-4 мл физраствора или сальбутамол 2,5-5 мг в 5 мл физраствора 2 раза в день).

#### **Ошибки и необоснованные назначения**

- позднее начало противовирусной терапии;
- нерациональная противовирусная терапия;
- недооценка тяжести состояния и недостаточный контроль за состоянием на амбулаторном этапе;
- поздняя госпитализация в стационар при средних и тяжелых вариантах течения заболевания;
- поздняя и неадекватная респираторная поддержка;

- антибактериальные лекарственные средства, противопоказанные при беременности: тетрациклины, доксициклин, фторхинолоны, котримоксазол, сульфаниламиды;
- нерациональная антибиотикотерапия (комбинация бактериостатических и бактерицидных антибиотиков; форсированная комбинация ампиокса);
- длительное применение нестероидных противовоспалительных средств, ненаркотических анальгетиков, биогенных стимуляторов.

#### **Акушерская тактика**

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с большим числом осложнений: утяжеление основного заболевания и вызванных им осложнений, развитие и прогрессирование дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, послеродовые гнойно-септические осложнения.

При заболевании гриппом в начале 1-го триместра беременности, особенно в случаях средних и тяжелых вариантов течения, целесообразно в последующем эту беременность прервать в связи с высоким риском перинатальных осложнений.

В случае развития спонтанной родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода. Проводить тщательное обезболивание, детоксикационную, антибактериальную терапию, респираторную поддержку, вводить препараты, улучшающие функции фетоплацентарного комплекса. Во втором периоде родов, если существует опасность развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, необходимо исключить потуги путем проведения оперативного родоразрешения – кесарево сечение или при необходимости вакуум-экстракция или акушерские щипцы.

При необходимости оперативного родоразрешения в качестве анестезиологического пособия следует считать предпочтительными методы регионарной анестезии на фоне обязательного применения методов респираторной поддержки.

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения. В послеродовом (постабортном) периоде – назначить утеротоники на 2-3 дня и продолжить лечение гриппа и пневмонии, начатое до родов (выкидыша).

Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально консилиумом врачей.

**Критерии выписки из стационара беременных и родильниц, перенесших грипп**

- нормальная температура тела в течение 3-х дней (после выписки из стационара больная приступает к работе не ранее 7 суток от нормализации температуры!);
- отсутствие симптомов поражения респираторного тракта;
- восстановление нарушенных лабораторных показателей;
- отсутствие акушерских осложнений (беременности, послеродового периода).