

ДИСКУСІЙНИЙ КЛУБ

УДК: 616-08-035, 616-035.1

**О.Ю. Хоменко Р.О. Ткаченко*,
М.М. Пилипенко***Київський міський центр репродуктивної
та перинатальної медицини,
Національна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л. Шупика*
(м.Київ, Україна)**ВИКОРИСТАННЯ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ
У ВАГІТНИХ З ТЯЖКИМ ПЕРЕБІГОМ
ГРВІ ТА ГРИПУ****Ключові слова:** вагітність, грип А (H1N1),
глюкокортикоїди, ГРДС.**Резюме.** Використання глюкокортикоїдів у пацієнтів з патологією дихальної системи постійно дискутується. Розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) у вагітних робить перебіг ГРВІ та грипу більш тяжким. Досліджень, які б показували ефективність та безпечність застосування глюкокортикоїдів у вагітних з ГРДС на фоні ГРВІ та грипу не проводили. За нашими дослідженнями, існують дані про позитивний вплив глюкокортикоїдів на стан легень вагітних з тяжким перебігом ГРВІ та грипу, а також на дозрівання плода. Ми рекомендуємо їх застосування у середніх терапевтичних дозах при поступленні хворих до ВІТ. При цьому особливу увагу слід приділяти ранній діагностиці та вчасному лікуванню грибкових ускладнень, передусім аспергильозу.**Вступ**

Використання глюкокортикоїдів у пацієнтів з патологією дихальної системи постійно дискутується. Особливої уваги приділяють їх ефективності у пацієнтів з гострим респіраторним дистрес синдромом (ГРДС). Метааналіз восьми контрольованих досліджень, серед яких п'ять рандомізованих (загальна кількість пацієнтів 628), виявив достовірне зниження маркерів системного запалення, суми балів за шкалами оцінки пошкодження легень та інших органів, тривалості штучної вентиляції легень (ШВЛ) та днів перебування у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) пацієнтів з ГРДС. Також даний аналіз виявив зниження внутрішньолікарняної летальності у даній категорії пацієнтів [1]. Проте більшість авторів вказують на відсутність покращення виживання у пацієнтів з грипом, які отримували глюкокортикоїди, разом з тим, вони відмічають підвищення рівня суперінфікування у цих пацієнтів [2, 3]. Під час епідемії SARS дослідники також виявили підвищення реплікації вірусу у пацієнтів, яким застосовували глюкокортикоїди [4].

Під час епідемії грипу А (H1N1) спостерігався високий рівень захворюваності, який за даними ВООЗ досяг рівня пандемії. У світі на 15 березня 2010 року нараховували більше 4500 лабораторно підтверджених випадків смерті від вірусу А (H1N1). Серед груп ризику одне з перших місць займали вагітні [5]. Розвиток ГРДС у вагітних робило перебіг гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) та грипу більш тяжким. Досліджень, які б показували ефективність та безпечність застосування глюкокортикоїдів у вагітних з

ГРДС на фоні ГРВІ та грипу, не проводили.

Мета

Визначити роль глюкокортикоїдів у лікуванні вагітних з тяжким перебігом ГРВІ та грипу.

Матеріали та методи

Ми провели аналіз літературних джерел, присвячених використанню глюкокортикоїдів у пацієнтів з ГРДС та у пацієнтів із грипом А (H1N1). Для пошуку в системі PubMed використовували пошукові слова «corticosteroids», «ARDS», «influenza A (H1N1)», «swine flue», «pregnancy».

Ми проаналізували ретроспективно 49 історій пологів вагітних з усієї України, що померли під час епідемії грипу А (H1N1) (група померлих). А також проаналізували 26 історій пологів вагітних з тяжким перебігом ГРВІ та грипу, які лікувались у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ) як в період епідемії 2009-2010 років, так і в післяепідемічний період до травня 2014 року (група КМЦРПМ). Пацієнтку характеризували за віком, терміном гестації, відмічали факт застосування глюкокортикоїдів та причину їх призначення. Ми фіксували антенатальну загибель плода та факт передчасних пологів.

Результати та їх обговорення

В експерименті на лабораторних тваринах (щурах) групою дослідників було виявлено, що глюкокортикоїди (дексметазон) пригнічують цитокін-індукований вплив на легеневі судини та ендотеліні тканин, можливо, через вплив на ну-

клеарний фактор k В. Вказані дані були запропоновані як основа для застосування глюкокортикоїдів (дексаметазону) у пізню фазу ГРДС [6]. В одному проспективному дослідженні автори показали, що тривале застосування малих та середніх доз глюкокортикоїдів у пацієнтів з гострим пошкодженням легень, викликаним вірусом грипу А (H1N1), покращує виживання пацієнтів [7]. Проте це дослідження проведене на невеликій кількості пацієнтів (13 хворих).

В Іспанії протягом 2009-2010 років провели рандомізоване багатоцентрове оглядове дослідження, яке включало 220 пацієнтів з тяжким перебігом грипу А (H1N1). Дослідження передбачало покращення виживання у пацієнтів, яким застосовують глюкокортикоїди під час лікування у ВІТ. У дослідженні використовували метилпреднізолон та преднізолон. Проте результати дослідження не показали покращення виживання серед групи пацієнтів, які отримували глюкокортикоїди. Дослідники також не отримали покращення стану тяжких пацієнтів, що були на ШВЛ у зв'язку з розвитком ГРДС. Іншим важливим фактом, виявленим в цьому дослідженні стало те, що у пацієнтів, яким раніше починали призначати глюкокортикоїди, підвищувався ризик розвитку бактеріальної суперінфекції. Було також показано, що у пацієнтів, яким під час госпіталізації у ВІТ рано почали призначати глюкокортикоїди, у 1,8% випадків розвивався інвазивний легеневий аспергильоз (ІЛА) [2]. Подібні дані були отримані у дослідженні Kim et al., де ІЛА виявили у 1,6% з 245 пацієнтів з грипом А (H1N1) [3]. Більше того, бельгійськими дослідниками опубліковані дані, що за аналізом 40 історій тяжких хворих з грипом А (H1N1) спостерігається зростання випадків інвазивного аспергильозу до 23% у хворих, які почали отримувати глюкокортикоїди (гідрокортизон) більше, ніж за 7 діб до переведення у ВІТ. При цьому вони виносять факт такого застосування глюкокортикоїдів як незалежний фактор ризику грибкової суперінфекції [8]. У наших пацієнтів ми не досліджували аспергильоз дихальних шляхів. Проте пацієнтки групи КМЦРПМ починали отримувати глюкокортикоїди (дексаметазон) при перебуванні у ВІТ при виникненні ознак загрози передчасних пологів на фоні гіпоксії (рівні SpO₂ 90 та нижче).

Під час епідемії грипу А(H1N1) в Україні 2009-2010 рр. ще не було сформульовано чітко визначених рекомендацій щодо застосування глюкокортикоїдів у пацієнтів з тяжким перебігом ГРВІ та грипу, а особливо у вагітних. На той час єдиними даними, на які спиралась експерти, були рекомендації ВООЗ, де зазначалось, що пацієнтам з грипом А (H1N1) не рекомендовано застосування глюкокортикоїдів, окрім випадків, коли вони їх приймають у зв'язку з основним захворюванням [9, 10].

При призначенні глюкокортикоїдів (дексаметазону) вагітним із тяжким перебігом ГРВІ та грипу у наших пацієнок ми керувались перш за

все акушерськими показаннями, відповідно до рекомендацій Британського королівського коледжу Акушерства та гінекології [11, 12]. Серед наших пацієнок з тяжким перебігом ГРВІ та грипу 50% жінок були в терміні гестації 24 - 32 тижні. Відповідно до даних Камінського А.В. та ін. у пацієнок з тяжкою формою грипу А (H1N1) у II та III триместрах вагітності спостерігається достовірно вища частота розвитку загрози переривання вагітності (72,6%) [13]. Тому, з метою профілактики дистресу плода та прискорення дозрівання легень плода вагітним на фоні гіпоксії та загрози переривання вагітності, на фоні комплексу терапії, що проводилась, ми призначали дексаметазон в дозуванні від 8 до 24 мг/добу. Серед наших пацієнок 76% отримували дексаметазон. У 3,8% випадків спостерігалась антенатальна загибель плода та в 11,5% випадків – передчасні пологи. Решта пацієнок були переведені з ВІТ та доносили вагітність до терміну пологів. Пацієнтки групи померлих отримували глюкокортикоїди в 6% випадків. При цьому у 38,8% пацієнок спостерігалась антенатальна загибель плода і у 34,7% – передчасні пологи. Таким чином, можемо стверджувати, що застосування глюкокортикоїдів може бути одним з факторів, який сприяє зниженню кількості передчасних пологів та антенатальної загибелі плода. Ми також спостерігали тенденцію щодо позитивного впливу глюкокортикоїдів на перебіг легеневої патології матері. Наші дані дозволяють припустити, що саме їх застосування сприяло покращенню виживання пацієнок із тяжким перебігом ГРВІ та грипу.

Проте дизайн нашого дослідження не був від самого початку розроблений саме для встановлення ролі глюкокортикоїдів і воно містить лише дані ретроспективного аналізу застосування глюкокортикоїдів. Ми не проводили рандомізації пацієнок і воно включало невелику кількість пацієнтів. Тому для підтвердження чи спростування висунутого нами припущення необхідно проведення рандомізованих досліджень на великій групі пацієнтів.

Висновки

Як дані літератури, так і наші особисті спостереження, а також результати кейс-контрольованого дослідження вказують на тенденцію щодо позитивного впливу глюкокортикоїдів на стан легень вагітних із тяжким перебігом ГРВІ та грипу, а також на дозрівання плода. Враховуючи проти-запальний механізм дії дексаметазону, його здатність стабілізувати мембрани лізосом та знижувати проникність капілярів, ми рекомендуємо його застосування в середніх терапевтичних дозах при поступленні хворих до ВІТ. При цьому особливу увагу слід приділяти ранній діагностиці та вчасному лікуванню грибкових ускладнень, передусім аспергильозу. Для визначення ефективності даного підходу на виживання хворих та інші дійсні кінцеві точки лікування необхідно подальше проведення рандомізованих контрольованих досліджень.

Література

1. Activation and Regulation of Systemic Inflammation in ARDS: Rationale for Prolonged Glucocorticoid Therapy / G. Meduri, D. Annane, G. Chrousos [et al.] // Chest. – 2009. – Vol.136. – P.1631-1643.
2. Use of early corticosteroid therapy on ICU admission in patients affected by severe pandemic (H1N1)v influenza A infection / I. Martin-Loeches, T. Lisboa, A. Rhodes [et al.] / Intensive Care Med. – Vol. 37. – P. 272-283.
3. Corticosteroid treatment in critically ill patients with pandemic influenza A/H1N1 2009 infection: analytic strategy using propensity scores / S. Kim, S. Hong, S. Yun [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 183. – P. 1207-1214/
4. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings / C. Chu, V. Cheng, I. Hung [et al.] // Thorax. – 2004. – Vol. 59. – P. 252-256.
5. World Health Organization .Situation update in the European Region: overview of influenza surveillance data week 40/2009 to week 07/2010 [Електронний ресурс] // Electronic bulletin. – 2010. – Режим доступу: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/91839/E93581.pdf
6. Dexamethasone inhibits stimulation of pulmonary endothelins by proinflammatory cytokines: possible involvement of a nuclear factor kB dependent mechanism / T. Dschietzig, Ch. Richter, G. Pfannenschmidt [et al.] // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27. – P 751-756.
7. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment / A. Quispe-Laime, J. Bracco, P. Barberio [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36. – P.33-41.
8. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients:a retrospective study / J.Wauters, I. Baar, Ph. Meersseman [et al.] // Intensive Care Med. – 2012. – Vol. 38. – P. 1761-1768.
9. World Health Organization. WHO guidelines for pharmacological management of pandemic influenza A(H1N1) 2009 and other influenza viruses [Електронний ресурс] // WHO guidelines.- 2010. – Режим доступу: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf
10. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection / E. Bautista, T. Chotpitayasunondh, Z. Gao [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1708-1719.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists . Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality [Електронний ресурс] // Green-top Guideline. – 2010. – Vol.7. – Режим доступу: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>
12. Roberts D. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth / D. Roberts, S. Dalziel // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. – Vol. 3. – CD004454.
13. Камінський А.В. Особливості перебігу вагітності у жінок з середньою та важкою формами грипу А (H1/N1): автореф. дис.. на здобуття наук. ступеня док. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / А.В. Камінський А.В. – К., 2012. – 21с.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ У
БЕРЕМЕННЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ
ОРВИ И ГРИППА**

Е.Ю. Хоменко, Р.А. Ткаченко, М.Н.Пилипенко**

**Киевский городской центр репродуктивной
и перинатальной медицины
Национальная медицинская академия
последипломного образования
имени П.Л. Шупика*
(г.Киев, Украина)**

Резюме. Использование глюкокортикоидов у пациентов с патологией дыхательной системы постоянно дискутируется. Развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у беременных утяжеляет течение ОРВИ и гриппа. Исследований, которые бы показывали эффективность и безопасность использования глюкокортикоидов у беременных с ОРДС на фоне ОРВИ и гриппа не проводили. По нашим данным существует тенденция к положительному влиянию глюкокортикоидов на состояние легких у беременных с тяжелым течением ОРВИ и гриппа, а также на дозревание плода. Мы рекомендуем их использование в средних терапевтических дозах при поступлении больных в ОИТ, при этом особенное внимание следует уделить ранней диагностике и своевременному лечению грибковых осложнений, прежде всего, аспергиллеза.

Ключевые слова: беременность, грипп А (H1N1), глюкокортикоиды, ОРДС

**CORTICOSTEROID USAGE IN PREGNANT WOMEN
WITH SEVERE COURSE OF ACUTE RESPIRATORY
VIRAL INFECTIONS AND INFLUENZA**

O. Khomenko , R. Tkachenko, M. Pylypenko**

**Kyiv City Center of Reproductive
and Perinatal Medicine
The Shupyk National Medical Academy of
Postgraduate Education*
(Kyiv, Ukraine)**

Summary. Corticosteroid usage in patients with pulmonary pathology is permanently discussed. Occurring ARDS in pregnant women have risen severity of acute respiratory viral infection and influenza. There are no investigations which show efficacy and safety of corticosteroids usage in pregnant with ARDS during acute respiratory viral infection and influenza. According to our data there is tendency to positive influence on lung condition in pregnant women with severe course of acute respiratory viral infection and influenza as well as on maturation of fetus. We recommend to use corticosteroids in medium therapeutic doses in such patients during ICU admission. Special attention should be paid to early diagnosis and treatment of fungal complications, especially aspergillosis.

Keywords: pregnancy, influenza A (H1N1), corticosteroids, ARDS