

## ARTICOLE GENERALE

### COMPLICAȚIILE PULMONARE ALE GRIPEI PANDEMICE A(H1N1) LA GRAVIDE

#### PULMONARY COMPLICATIONS OF PANDEMIC INFLUENZA A(H1N1) IN PREGNANT WOMEN

**Victor Cojocaru<sup>1</sup>, Vladimir Hotineanu<sup>1</sup>, Mihail Borș<sup>2</sup>, Doriană Cojocaru<sup>3</sup>, Vergil Guțan<sup>3</sup>, Aurel Tovița<sup>4</sup>, Natalia Stoica<sup>4</sup>, Igor Ștefanetș<sup>2</sup>**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

<sup>1</sup> - dr. hab. în medicină, profesor universitar;

<sup>2</sup> - dr. în medicină conferențiar universitar;

<sup>3</sup> - dr. în medicină asistent universitar;

<sup>4</sup> - doctorand.

#### Rezumat

În studiu au fost incluse 26 de gravide și lăuze cu complicații pulmonare severe pe fondal de Gripă pandemică cu virusul de tip nou A (H1N1) -2009. Vârsta medie a constituit  $28,2 \pm 1,7$  ani, majoritatea gravidelor (84,62%) au fost în a doua perioadă a sarcinii, dintre care 65,38% în ultimele săptămâni ale gravidității. Cele mai frecvente complicații pulmonare la gravidele cu gripă pandemică au fost pneumonii virale, pneumonii bacteriene, leziune pulmonară acută /sindrom de detresa respiratorie acută, pneumotorace spontan, pneumomediastinum, pleurezie, regurgitare pasivă. Terapia intensivă efectuată a fost complexă și multidirecțională, bazată pe principii generale și speciale de tratament, unul din criteriile de baza fiind aplicarea unei terapii respiratorii bine conduita și începută la momentul oportun. Rezolvare sarcinii în timp util este un factor important ce contribuie la ameliorarea rezultatelor tratamentului intensiv la gravide cu complicații pulmonare ale Gripei Pandemice.

#### Summary

The study included 26 pregnant women and lying-in women with severe pulmonary complications fund pandemic influenza A (H1N1). The average age was about  $28.2 \pm 1.7$  years; most pregnant women (84.62%) were in the second period of pregnancy, 65.38% of which were in the last weeks of pregnancy. The most frequently pulmonary complications in pregnant women with pandemic influenza were: viral pneumonia, bacterial pneumonia, acute lung injury/acute respiratory distress syndrome, spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum, pleural effusion, passive regurgitation. Intensive care was complex and multi-faceted based on general principles and specific treatment. One of the main criteria in intensive care was the application of respiratory therapy performed in the right time. Pregnancy resolution in a timely manner was an important factor contributing to improved clinical outcomes in pregnant women with intensive pulmonary complications of pandemic influenza.

#### Introducere

Gripa pandemică A (H1N1) - 2009, este cea mai mediatizată epidemie de gripă din istorie, numită și gripa porcina, gripa mexicană sau gripa Nord - Americană, care a izbucnit pentru prima dată în luna aprilie 2009 în Mexic și s-a răspândit fulgerător în întreaga lume. Oficialitățile medicale raportează o boală gripală, care decurge cu febră, afectarea sistemului respirator (în special naso-faringelui), mai rar cu exprimări gastro-enterice, urmate de complicații. Letalitatea, în general prin insuficiență respiratorie acută, intervine la persoanele compromise imunitar, stresate, cu rezistență slăbită succesiv

unor boli cronice, incluzând grupul de risc (gravidele, pacienții obezi, etc.) (1, 2).

Virusul gripal A (H1N1)-2009 s-a răspândit într-un ritm tot mai alert la nivel mondial. Cu toate acestea, trebuie să se rețină faptul că virusul A (H1N1) este doar un alt tip de virus gripal, asemănător celui care provoacă gripa sezonieră tipică. Marea diferență este dată de faptul că virusul A (H1N1) este nou și cei mai mulți dintre noi nu au imunitate la el. Acesta este și motivul pentru care virusul A (H1N1) a devenit atât de ușor un virus pandemic (cu capacitatea de a provoca o epidemie globală). Astfel, deși cazurile de gripă A (H1N1) au fost în scădere pe timp de vară, în această toamnă, numărul lor a

început să crească simțitor (2).

Patologia respiratorie în sarcină și nașterea implică un risc dublu, atât pentru viața mamei cât și a copilului. Insuficiența pulmonară acută crește rata mortalității materne în sarcină până la 90% comparativ cu 50-60% în afara sarcinii. Incidența insuficienței pulmonare primare este destul de mică comparativ cu alte patologii care se asociază sarcinii, constituind în mediu 5%, însă în majoritatea cazurilor ea apare secundar, ca component al insuficienței poliorganice (6).

Fiziologia pulmonară este considerabil modificată în sarcină, ridicând problema conduitei particulare în timpul sarcinii și la naștere. Modificările fiziologice a aparatului respirator în sarcină au o importanță practică majoră prin: apariția dispneei în sarcină cauzată de creșterea semnificativă a debitului respirator peste 50%, a ventilației alveolare cu 70%, a PaCO<sub>2</sub> (30-35mmHg), creșterea în greutate, creșterea metabolismului bazal cu 14%; scăderea capacității reziduale funcționale în sarcină, ca urmare a ridicării diafragmei de către uterul gravid și de deplasarea coastelor, creșterea consumului de O<sub>2</sub>, scăderea hemoglobinei, determină hipoxemia și hipoxia tisulară relativă; creșterea reactivității mușchului neted bronșic, a vascularizării și edemului mucoasei căilor respiratorii superioare, duc la majorarea riscului sângerărilor abundente nazofaringiene în timpul intubației cu obstrucția căilor respiratorii superioare; creșterea secreției glandelor salivare poate constitui un impediment în timpul intubației; vasoconstricția pulmonară produce o creștere a presiunii în circuitul mic, care combinată cu creșterea presiunii coloido-osmotice, poate favoriza producerea edemului pulmonar (7).

## Scopul lucrării

Evaluarea factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor pulmonare severe ale gripei pandemice la gravide, estimarea caracteristicilor clinice ale complicațiilor și crearea protocolului de conduită a terapiei intensive.

## Materiale și metode

În Spitalul Clinic Republican pe perioada noiembrie 2009 - ianuarie 2010, au fost spitalizate în regim de urgență 26 gravide și lăuze cu vârsta medie 28,2±1,7 ani, care au prezentat Criterii de admitere în terapia intensivă a pacienților cu Gripă pandemică cu virusul de tip nou A (H1N1) -2009 cu evoluție severă sau complicată.

În Clinică au fost plasați bolnavi cu complicații severe ale gripei pandemice stabilită clinic de infecționist, indiferent de confirmarea sau infirmarea diagnosticului prin metode de laborator. În staționar au fost create condiții necesare pentru izolarea și efectuarea triajului medical după indicații epidemiologice.

Gravidele au constituit 23,21% din totalul celor internați cu complicații ale gripei pandemice. Majoritatea gravidelor (84,62%) au fost în a doua perioadă a sarcinii, dintre care 65,38% în ultimele săptămâni ale gravidității. Acest moment argumentează prezența sarcinii ca unul din cel mai periculoși factori de precipitare a complicațiilor severe ale gripei pandemice.

Criterii de admitere în terapia intensivă a gravidelor cu Gripă pandemică cu virusul de tip nou A (H1N1) - 2009 cu complicații pulmonare au fost:

**semne clinice** - tahipnee >24 resp/min, bradipnee <8 resp/min, dispnee în repaus sau la efort fizic minim, cianoza, respirație forțată (implicarea musculaturii auxiliare), poziție forțată,

tahicardie >100 b/min, bradicardie <60 b/min;

**semne paraclinice**- pH <7,3 sau >7,5, PaO<sub>2</sub>< 60mmHg, PaCO<sub>2</sub>>60mmHg, raportul PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300, SaO<sub>2</sub> < 90%, prezenta opacităților pulmonare în 2 sau mai multe cadrane, scor Morey 2,5 puncte, semne de rezistență la oxigenoterapie.

## Monitoringul pacientului cu Gripă pandemică admis în secția de terapie intensivă.

TA sistolică/ diastolică/ medie; alura ventriculară; pulsoxi-metria; presiunea venoasă centrală; diureza orară; radiografia cutiei toracice; electrocardiografia; consultul altor specialiști (la necesitate) analiza generală a sângelui; analiza biochimică a sângelui (bilirubina, ALAT, ureea, creatinina, proteina generală); glicemia; coagulograma (protrombina, fibrinogen, timpul de coagulare Lee-White); analiza generală a urinei; ECO doppler a cordului; ECO abdomenului, coagulograma desfășurată; echilibrul acido-bazic și gazos; ionograma (Na, Mg, Ca, Cl, K); consultul altor specialiști (la necesitate); bronhosopia, scintigrafia pulmonară, CT, RMN la necesitate; hemocultura, urocultura și a altor medii.

## Rezultate și discuții

La spitalizare gravidele au prezentat diverse sindroame severe: toate bolnavele au avut semne de insuficiență respiratorie acută manifestată prin LPA/SDRA și edem cerebral; 8 (30,78%) femei au întrunit criteriile de șoc infecțios; 4 (15,38%) - semne de insuficiență renală acută; câte 2 (7,69%) - sindrom MODS și sindrom de CID și 1 pacientă spitalizată în comă cerebrală.

Analiza factorilor de risc cu potențial de declanșare a complicațiilor gripei pandemice a scos în evidență prezența la gravidele spitalizate a depleției hematopoetice (sindrom anemic pronunțat la 25 (96,15%) femei), a statusului obstetrical agravat (sindromul HELLP la 4 (15,38%) gravide), statusului constituțional compromis (obezitate - la 2 (7,69%).

Un rol nefast au jucat deficiențele manageriale depistate la majoritatea gravidelor cu complicații: administrarea cu mare întârziere a tratamentului specific antiviral la debutul bolii, neinstalarea oxigenoterapiei la timpul oportun, lipsa monitoring-ului metabolismului gazos până la admiterea în terapia intensivă, monitoring de laborator incomplet (tabelul 1).

La spitalizare la toate gravidele radiologic s-au depistat pneumonii virale cu dislocare bilaterală cu manifestări pronunțate (infiltrație pulmonară bilaterală, fiind mai extensionată în segmentele bazale). Dat fiind faptul, că la gravide radiografia pulmonară este o investigație relativ contraindicată, bolnavele la momentul efectuării acestei investigații aveau deja semne clinice clasice pentru o injurie pulmonară severă: tuse pronunțată, tahipnee, respirație șuierătoare, dispnee la efort minim sau în repaus, cianoză cu divers grad de pronunțare.

Majoritatea gravidelor bolnave prezentau sindrom anemic pronunțat, deseori leucopenie cu devierea marcată a formulei leucocitare spre stânga, trombocitopenie, limfopenie. Ulterior la 14 femei s-au asociat pneumoniile bacteriene documentate prin decelarea agentului bacterian în sputa bolnavelor.

La asocierea infecției bacteriene pulmonare radiologic se constata o extindere a opacităților pulmonare pe trei-patru cadrane cu apariția tusei productive cu expectorații mucopurulente deseori cu hemoptizie.

Este important de a menționa faptul că la toate bolnavele gravide internate în clinică, pneumoniile s-au complicat cu sindromul de detresă respiratorie a adultului (SDRA).

Tabelul 1

## Antecedente și concomitențe patologice - factorii de risc prezenți la gravide cu complicații ale gripei pandemice

| Antecedente și concomitențe patologice                                            | Bolnave |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|-------|
|                                                                                   | n       | %     |
| Retard mintal                                                                     | 1       | 3,85  |
| Obezitate                                                                         | 2       | 7,69  |
| HELLP sindrom complet nedignosticat                                               | 2       | 7,69  |
| HELLP sindrom parțial nedignosticat                                               | 3       | 11,54 |
| Lipsa evidenței medicale pe timpul sarcinii                                       | 3       | 11,54 |
| Sindrom anemic                                                                    | 25      | 96,15 |
| Tabagism                                                                          | 2       | 7,69  |
| Abuz de alcool                                                                    | 1       | 3,85  |
| Adresare tardivă la medic (peste 3 zile de la debutul bolii)                      | 19      | 73,08 |
| Spitalizare cu întârziere (peste 5 zile de la debutul bolii)                      | 18      | 69,23 |
| Neadministrarea tratamentului specific la debutul bolii                           | 26      | 100   |
| Neinstalarea oxigenoterapiei la timpul oportun                                    | 26      | 100   |
| Lipsa monitoring-ului metabolismului gazos până la admiterea în terapia intensivă | 26      | 100   |
| Monitoring de laborator incomplet                                                 | 26      | 100   |
| Admitere tardivă în terapia intensivă                                             | 20      | 76,92 |

Tabelul 2

## Incidența și intensitatea criteriilor de admitere în terapia intensivă a gravidelor cu LPA/SDRA la spitalizare

| Semne LPA/SDRA                                             |                      | Incidența |       | Intensitatea        |
|------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|-------|---------------------|
|                                                            |                      | N         | %     |                     |
| Tahipnee >24 resp/min                                      |                      | 24        | 92,31 | 28,9 ± 1,2 resp/min |
| Bradipnee <8 resp/min                                      |                      | 2         | 7,69  | 7,5 ± 0,8 resp/min  |
| Dispnee                                                    | la efort fizic minim | 26        | 100   | +++                 |
|                                                            | în repaus            | 21        | 80,77 | +++                 |
| Cianoza                                                    |                      | 26        | 100   | ++                  |
| Respirație forțată (implicarea musculaturii auxiliare)     |                      | 26        | 100   | ++                  |
| Poziție forțată                                            |                      | 0         | 0     | 0                   |
| Tahicardie >100 b/min                                      |                      | 25        | 96,15 | 123,5 ± 3,2 b/min   |
| Bradycardie <60 b/min                                      |                      | 1         | 3,85  | 52 ± 2,6 b/min      |
| pH <7,3                                                    |                      | 16        | 61,54 | 7,24 ± 0,18         |
| pH >7,5                                                    |                      | 10        | 38,46 | 7,51 ± 0,13         |
| PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg                                 |                      | 10        | 38,46 | 56,3 ± 1,21 mmHg    |
| PaCO <sub>2</sub> < 20 mmHg                                |                      | 25        | 96,15 | 18,9 ± 0,67 mmHg    |
| PaCO <sub>2</sub> > 60 mmHg                                |                      | 1         | 3,85  | 64 ± 2,8 mmHg       |
| raportul PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>                | <300>200             | 5         | 19,23 | -                   |
|                                                            | <200>100             | 15        | 57,69 | -                   |
|                                                            | <100                 | 6         | 23,08 | -                   |
| SaO <sub>2</sub> la FiO <sub>2</sub> =0,21                 | 95-100%              | 0         | 0     | -                   |
|                                                            | 90-94%               | 1         | 3,85  | -                   |
|                                                            | 85-89%               | 6         | 23,08 | -                   |
|                                                            | 70-84%               | 16        | 61,54 | -                   |
|                                                            | 50-69%               | 3         | 11,54 | -                   |
| Prezența opacităților pulmonare în 2 sau mai multe cadrane |                      | 26        | 100   | -                   |
| Scor Morey 2,5 punct                                       |                      | 26        | 100   | 2,9 puncte          |
| Semne de rezistență la oxigenoterapie                      |                      | 22        | 84,62 | -                   |

Menționăm de asemenea că majoritatea gravidelor cu sindromul de detresă respiratorie acută au întrunit un spectru larg de criterii cu o intensitate deosebită pentru admiterea în terapia intensivă:

- cianoză pronunțată, respirație forțată, tahicardie severă sau bradicardie,
- dereglări ale metabolismului gazos,
- infiltrate neomogene pulmonare în 2 sau mai multe cadrane,

- tahipnee pronunțată cu FR 28-35 respirații/min (s-au întâlnit la toate gravidele);
- toate bolnavele au prezentat dispnee, dintre care 21 (88,77 %) în repaus.
- indicele oxigenării la internare a fost sub 200 la 21 (88,77%) gravide;
- SaO<sub>2</sub> la FiO<sub>2</sub>=0,21 la spitalizare a fost la toate bolnavele sub valorile 95%, iar la 19 (73,08%) paciente acest indice a atins valori critice-mai mic de 85%.

Aceste date ne demonstrează că majoritatea gravidelor au fost admise în terapia intensivă cu mare întârziere, iar la etapele precedente terapiei intensive s-au întâlnit unele carențe în terapia și monitoring-ul perturbărilor respiratorii.

Unanim în literatură sunt acceptate efectele negative ale hipocapniei de lungă durată, care alterează debitul vascular cerebral, circuitul sanguin coronarian, induce perturbări severe în microcirculație mai ales în țesuturile slab diferențiate. (3,4,5)

Reacția alcalină a sângelui deviază spre stânga curba de disociere a oxihemoglobinei, afectând cedarea oxigenului țesuturilor, provocând hipoxie tisulară globală. (3,4,5)

Datele reflectate în tabelul 2 ne indică prezența hipocapniei la 25 (96,15%) paciente dintre care la multe din ele pe fondalul pH acid, ceea ce argumentează o combinație periculoasă a dereglărilor acido-bazice: acidoză metabolică provocată de hipoxia tisulară pe fondalul alcalozei respiratorii.

Toate aceste perturbări se mențineau o perioadă îndelungată, de câteva zile, chiar și pe fondalul oxigenoterapiei sau instalării ventilației mecanice.

Analiza minuțioasă a prezenței la gravide a parametrilor clasici ai sindromului de detresă respiratorie acută a constatat un grad înalt de severitate a detresei respiratorii: la 3 (11,54%) faza I a sindromului la 9 (34,61%) faza II a sindromului și la 14 (53,85%) – faza III.

La gravidele bolnave de gripă pandemică complicată cu sindrom de detresă respiratorie acută în faza I sunt foarte frecvente; tusea, mialgii, artralгии, obstrucție nazală, strănut, tuse seacă sau cu spută vâscoasă greu de eliminat, uneori cu striuri sanguinolente, eliminări nazale seroase, cu secreții aderente, vâscoase, cu senzație de nas înfundat, dureri în gât, dureri retrosternale, congestie faringiană, astenie, febră 38 - 40°C cu caracter persistent, frisoanele, tahipneea, dispneea la efort minim, euforia, ulterior urmată de anxietate, transpirațiile abundente, tahicardia, dereglările de somn, pusee de hipertensiune, respirația forțată, pot fi întâlnite cefaleea, grețuri, cianoză moderată.

În faza II sunt foarte frecvente anxietatea, cefaleea, dereglările de somn, tegumentele surii, semne de hipoxemie care răspunde la valori mari ale FiO<sub>2</sub>, pusee de hipertensiune, cianoză moderată, respirație șuierătoare; frecvente febra cu caracter persistent sau hectic, transpirațiile abundente, tahipneea, dispneea în repaus, respirația forțată, tahicardia; pot fi întâlnite grețuri cu vomă.

**Caz clinic.** Pacienta B., 25 ani, transferată în clinica ATI a SCR la 13 noiembrie în stare extrem de gravă cu diagnosticul: Gripă pandemică A(H1N1). Pneumonie subtotală pe dreapta și totală pe stânga. IRA gr. III. Sarcină fiziologică 36 săptămâni.

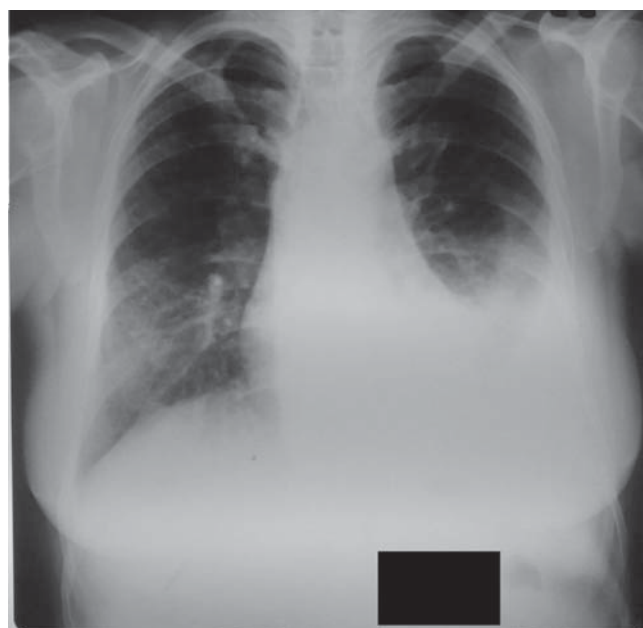
La spitalizare bolnava în stare euforică. Slăbiciune generală pronunțată, subfebrilitate. Tegumente palide, hiperemia feței. Cianoză generalizată, acrocianoză pronunțată. Dispnee pronunțată în repaus, tahipnee, FR până la 40 pe minut. Tuse

cu expectorații muco-purulente, auscultativ respirație aspră, diminuată pe toată aria pulmonară.

S-a îmbolnăvit pe 4/11/2009 cu febră 37,5 – 38,0°C, tuse seacă, dureri retrosternale, se internează în spitalul raional Cantemir cu diagnoza IRVA, sarcină fiziologică 35 săptămâni. Din cauza agravării stării generale, apariția dispneei pronunțate, este transferată la IFP 10/11/2009 cu diagnosticul: Pneumonie polisegmentară bilaterală, IRA provocată de LPA/SDRA, sepsis pulmonar, sarcină 36 săptămâni. Starea generală fără ameliorare, progresează dispneea, apare acrocianoza, la 13/11/09 este transferată în clinica ATI, SCR.

În Clinica ATI se stabilește: Pneumonie septică bilaterală (posibil virală), sepsis pulmonar complicat cu SDRA faza II, scor Morey 2,5. Suspecție la gripă pandemică A(H1N1). Anemie gr. II. Sarcină 36 săpt. Ulterior diagnosticul gripă pandemică A(H1N1) confirmată în laboratorul virusologic.

La spitalizare analiza generală a sângelui a depistat: Sindrom anemic, devierea marcată a formulei leucocitare spre stânga, trombocitopenie, limfopenie, (hemoglobina - 91 g/l, eritrocite - 2,9x10<sup>12</sup>/l, trombocite - 142x10<sup>9</sup>/l, leucocite - 7,7x10<sup>9</sup>/l, mielocite 7%, metamielocite -3%, nesegmentate-17%, segmentate - 47%, limfocite -16%, monocite - 12%, VSH 32 mm/h, Ht 0,27l/l, granule toxice +). În analiza biochimică a sângelui: bilirubina generală 17,6mcmol/l, bilirubina directă 0 mcmol/l, bilirubina indirectă 17,6mcmol/l, ureea 4,2mmol/l, creatinina 71mpmol/l, AST 3,62 mmol/l, ALT 5,16 mmol/l, amilaza sângelui 25gr/l/h, Proteinele 63gr/l, Albumina 29,2gr/l, Na - 138 mmol/l, K - 3,3 mmol/l, Ca -1,9 mmol/l, Cl - 70 mmol/l, timpul Lee-White -13 min, APTT 29sec, indicele protrombinic 104%, fibrinogenul 3,8g/l, testul cu etanol - neg., timpul de trombină 17sec, activitatea fibrinolitică 350. Metabolismul acido-bazic: pH-7,51; PaCO<sub>2</sub>- 35 mmHg; BB- 43; BE= -2; SB- 23; AB- 20; PaO<sub>2</sub>- 61 mmHg la FiO<sub>2</sub> - 0,4.



**Figura 1. Radiografia bolnavei B.:**  
bilateral infiltrație pulmonară: subtotală pe dreapta și totală pe stânga mai extensionată în segmentele bazale. Hilurile omogenitare. Diafragma se vizualizează neclar, posibil pleurezie pe stânga.



Terapia intensivă a inclus: oxigenoterapie, terapie antivirală (Tamiflu), preparate și componente sanguine (plasmă proaspăt congelată, concentrat eritrocitar deplasmătizat, plasmă antistafilococică,  $\gamma$ -globulină antistafilococică), antibioticoterapie (Prepenem, Metronidazol), tratament antifungic (Fluconazol, Nistatină), heparină nefracționată, tratament antiweezing (salbutamol), tratament anticitochinic (Pentoxifilină, Nistatină), antiaritmice (verapamil, amiodorin), vitamine (Vit.C, Vit. grup B), antacide (Rantac, Almagel), diuretice (spironolactonă, furosemid), tocolitice, lipofundin MCT.

La a 6 zi de la spitalizare stare generală s-a ameliorat: a dispărut dispneea, tahipneea, febra, s-au normalizat parametrii metabolismului acido-bazic. Bolnava transferată în secția terapie generală.

În faza III a SDRA sau depistat foarte frecvent transpirațiile abundente, tahipneea, dispneea pronunțată în repaos, tuse cu expectorație dificilă, respirația forțată, raluri crepitante, adinamia, tahicardia; frecvente febrilitate sau hipotermie, frisoanele, anxietatea, cefaleea, somnolență, obnubilare, adinamie, tegumentele surii, semne de hipoxemie care nu răspunde la valori mari ale FiO<sub>2</sub> și la PEEP, pusee de hipotensiune, acrocianoză pronunțată; pot fi întâlnite dereglări ale cunoștinței, sete, tegumente palide, grețuri cu vomă severă sau persistentă, edeme periferice, respirație îngreuiată; hemoptizii; dureri sau o presiune toracică.

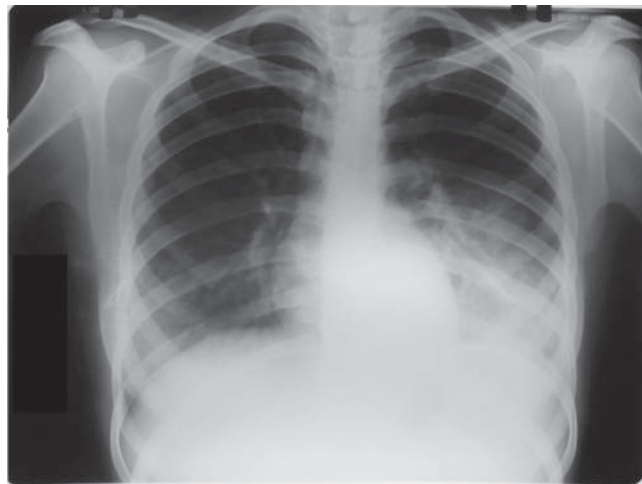
**Caz clinic.** Bolnava S., 24ani, transferată în mod urgent în secția Reanimare Gripă Pandemică a SCR de la Centrul Mamei și Copilului în stare extrem de gravă, obnubilată, la respirație spontană.

La spitalizare gravida conștientă - obnubilată, agitată, prezenta următoarele acuze: dispnee pronunțată în repaos, respirație șuierătoare, tuse cu expectorație dificilă, febră, grețuri, vomă cu zaț de cafea, melenă, mialgii, astenie generală. Tegumentele palide, cianotice, acrocianoză pronunțată. Auscultativ în plămâni respirație marcat diminuată pe toată aria pulmonară, preponderent bazal bilateral, raluri crepitante mici preponderent pe dreapta. Frecvența respirației 24-28/min, SaO<sub>2</sub>=88% la FiO<sub>2</sub>=0,21 și SaO<sub>2</sub>=96% la FiO<sub>2</sub>=0,4. Zgomotele cardiace ritmice, sonore. TA 80/60mmHg, pulsul 108b/min. Uterul mărit în volum, conform termenului de graviditate (36-37 săptămâni).

Anamneza bolii. Se consideră bolnavă de pe data de 13.11.09, când pentru prima dată au apărut tuse ca expectorații, febră până la 39°C; cefalee, globalgii, fatigabilitate, mialgii, osalgii. S-a autotratat la domiciliu 2 zile. Starea generală cu agravare. Internată la 16.11.09 la ICSOSMC depistată pozitiv la A(H1N1) La 17.11.09, au apărut vomă cu zaț de cafea, melenă. La 18.11.09 zi cu AVIA SAN, pacienta a fost transferată în secția reanimare gripă pandemică a SCR, pentru inițierea tratamentului intensiv și monitoring-ului cardiovascular și respirator.

În analiza generală a sângelui sindrom anemic, trombocitopenie, devierea formulei leucocitare spre stânga (hemoglobina - 88g/l, eritrocite - 2,7x10<sup>12</sup>/l, trombocite - 178x10<sup>9</sup>/l, leucocite - 6,2x10<sup>9</sup>/l, mielocite-2%, metamielocite-2%, nesegmentate-11%, segmentate - 78%, limfocite -3%, Monocite - 4%, VSH -50 mm/h, Ht -0,37l/l). Analiza biochimică a sângelui: bilirubina generală 53mcmol/l, bilirubina directă 40mcmol/l, bilirubina indirectă 13mcmol/l, ureea 7,0mmol/l, creatinina 166mpmol/l, AST 0,34mmol/l, ALT 0,68 mmol/l, amilaza 23gr/l/h, proteinele 55gr/l, Na - 141 mmol/l, K - 3,8

mmol/l, Ca -1,9 mmol/l, Cl - 80 mmol/l. Metabolismul acido-bazic: pH-7,44, PaCO<sub>2</sub>- 24mmHg, BB - 16, BE= - 6, SB- 10, AB - 6, PaO<sub>2</sub>- 62mmHg la FiO<sub>2</sub> - 0,6. Coagulograma: timpul Lee-White -5 min, APTT 29sec, indexul protrombinic 90%, fibrinogenul 4,4g/l, timpul de trombină 18 sec, testul etanol - negativ, activitatea fibrinolitica 350min.

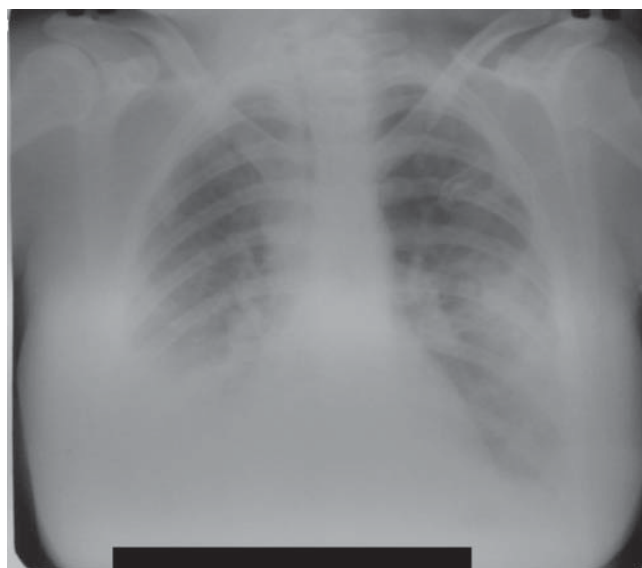


**Figura 2. Radiografia bolnavei S. la internare:**  
Infiltrate neomogene bilaterale, mai accentuate pe stânga. Diafragma ascensionată, sinusul costo-diafragmal pe stânga voalat.

Diagnosticul Gripă pandemică A(H1N1) formă gravă. Sindrom de detresă respiratorie faza III. Sindrom de CID. Hemoragie digestivă superioară. Ciroză hepatică. Colecistită cronică acalculoasă. Sarcină 36-37 săptămâni.

În Clinică TI Gripă Pandemică a fost inițiat întregul spectru de măsuri organizatorice, reanimatologice, terapeutice, investigații clinice, paraclinice, consultative.

În pofida terapiei efectuate la a doua zi de spitalizare în clinică starea bolnavei cu dinamică negativă: bolnava obnubilată, precomă, SaO<sub>2</sub> 45-60% la FiO<sub>2</sub> 0,8, PaO<sub>2</sub> 42 mmHg, tahicardie 120-150 b/min, tahipnee, frecvența respiratorie 28-38 /min.



**Figura 3. Radiografia bolnavei S.**  
Radiografia pulmonară la a 2 zi de spitalizare în clinică la fel cu dinamică negativă: - extinderea opacităților pulmonare bilaterale.

Au apărut contracții uterine ritmice, dureri abdominale. Bolnava în regim de urgență a fost trecută la respirația artificială prin sondă oro-traheală și supusă operației cezariene. Anestezia a evoluat cu hemodinamica stabilă dar nu s-a reușit de a ridica SaO<sub>2</sub> mai mult de 88% cu FiO<sub>2</sub> 0,8-1,0. Operația cezariană fără deosebite particularități, nou-născutul viu a fost preluat de brigada neonatologică.

În perioada postoperatorie bolnava a fost la respirație artificială continuă cu dinamică lent pozitivă: SaO<sub>2</sub> a crescut de la 77% la 96-98% la FiO<sub>2</sub> 0,6%, PaO<sub>2</sub> a crescut de la 42 mmHg la 141 mmHg. La a 8 zi după intervenție s-a reușit sevrajul de ventilator. Ulterior lăuza transferată în secția terapie generală pentru reabilitare.

Semnele radiologice caracteristice detresei respiratorii acute au fost prezente la toate gravidele incluse în studiu cu LPA/SDRA de origine virală (tabelul 3). La gravidele din studiu semnele radiologice de detresă respiratorie acută au fost prezente la toate bolnavele caracterizate printr-o intensitate și cu un grad de avansare mai mare față de bolnavii cu LPA/SDRA de origine virală obișnuită.

Tabelul 3

Semnele patologice radiologice în LPA/SDRA de origine virală

| Semnul                                           | LPA/SDRA de origine |            |                 |
|--------------------------------------------------|---------------------|------------|-----------------|
|                                                  | nonvirală           | Virală     |                 |
|                                                  |                     | La gravide | La alți bolnavi |
| Mărirea în volum a cordului                      | +-                  | +-         | +-              |
| Mărirea și creșterea densității hilului pulmonar | +                   | ++         | +               |
| Mărirea pediculului vascular a inimii            | +-                  | ++         | +-              |
| Mărirea vaselor intrapulmonare                   | +                   | ++         | +               |
| Revărsări pleurale                               | +-                  | +-         | —               |
| Edem pulmonar interstițial                       | +                   | +++        | ++              |
| Edem pulmonar alveolar                           | +                   | +          | +               |
| Opacități în cadrane pulmonare:                  | +                   | +++        | +++             |
| -1                                               | +-                  | -          | -               |
| -2                                               | +-                  | +++        | +++             |
| -3                                               | +-                  | +++        | ++              |
| -4                                               | +-                  | ++         | +-              |

Studiul în ansamblu a parametrilor clinici și paraclinici la gravide cu LPA/SDRA de origine virală a constatat prezența multiplelor dezechilibre în funcția diverselor organe și sisteme: toate pacientele au prezentat turburări hidro-electrolitice, acido-bazice, hemostatice și hemodinamice (tabelul 4). Disfuncțiile hepatice și renale, devierile în statusul imuno-nutritiv au fost cauzate de problemele sarcinii și au avut o incidență mai mică, dar cu o importanță deosebită în crearea algoritmului de tratament a acestor bolnavi.

La gravidele bolnave de gripă pandemică complicată cu sindromul de detresă respiratorie s-au înregistrat unele complicații extrem de grave mai puțin caracteristice acestei patologii (tabelul 5): la 2 gravide s-a dezvoltat pneumotorace spontan și la alte 2 – pneumomediastinum.

Menționăm, că 3 din aceste complicații s-au dezvoltat pe fondalul respirației mecanice și la o bolnavă la respirație spontană. La o bolnavă în momentul declanșării contracțiilor uterine a apărut regurgitare pasivă, la care gravida nu a prezen-

Tabelul 4

Dezechilibrele sistemice la gravidele cu LPA/SDRA de origine virală

| Dezechilibrele     | LPA/SDRA |         |          |
|--------------------|----------|---------|----------|
|                    | Faza I   | Faza II | Faza III |
| Hidroelectrolitice | +        | ++      | +++      |
| Acido-bazice       | +        | +       | +++      |
| Hemostatice        | +        | ++      | +++      |
| Hemodinamice       | +        | +       | +++      |
| Hepatice           | +-       | +-      | ++       |
| Digestive          | -        | -       | +        |
| Renale             | -        | +-      | +-       |
| Imuno-nutritive    | +-       | +-      | +-       |
| Cerebrale          | -        | +-      | +++      |

tat acuze suplimentare, depistându-se complicația în momentul intubației efectuate la transferul gravidei la respirație artificială din motivul scăderii SaO<sub>2</sub> de la 92% la un FiO<sub>2</sub> de 0,4 până la SaO<sub>2</sub> 62% care nu creștea la FiO<sub>2</sub>-1(100%).

Tabelul 5

Complicațiile pulmonare la gravide cu gripă pandemică

| Complicații          | n=26 | %    |
|----------------------|------|------|
| Pneumonii virale     | 26   | 100  |
| Pneumonii bacteriene | 14   | 53,8 |
| LPA/SDRA             | 26   | 100  |
| Pneumotorace spontan | 2    | 7,8  |
| Pneumomediastinum    | 2    | 7,8  |
| Pleurezie            | 1    | 3,9  |
| Regurgitare pasivă   | 1    | 3,9  |

Algoritmul terapiei intensive a bolnavilor cu LPA/SDRA în faza I

La bolnavii cu LPA/SDRA cauzată de gripa pandemică, în faza I, semnele clinice, radiologice, dereglările hidro-electrolitice și acido-bazice au argumentat următoarele măsuri terapeutice: înlăturarea cauzei, care a dus la dezvoltarea LPA/SDRA (terapia antivirală cu Tamiflu); terapia cu oxigen; tratamentul complex al socului infecțios (tratament volemic, inotrop, vasopresor etc.); tratamentul patologiei cronice coexistente și a complicațiilor extrapulmonare; antibioticoterapia pentru profilaxia infecțiilor nozocomiale; micșorarea edemului pulmonar (utilizarea PEEP moderat, saluretice, corticosteroizi); terapia chinetică și poziția semișezândă sub un unghi de 30°; instalarea corectă a terapiei nutritive (aminoacizi, lipofundina LCT/MCT etc.); profilaxia atelectaziilor pulmonare și a barotraumelor produse de ventilația mecanică; corectarea tulburărilor de coagulare (plasma proaspăt congelată, heparinoterapia etc.); susținerea funcției imunitare prin diverse procedee de imunomodulație; tratamentul sedativ, analgezic, spasmolitic și antipiretic; tratamentul proceselor inflamatorii și terapia anticitochinică (pentoxifilina, corticosteroizi), utilizarea Ketoconazolului, tratamentul eferent (plasmaferiza, hemofiltrație, hemodializa), tratamentul cu antiproteaze (Contrical), terapia antiweezing (Salbutamol).

Principiile terapiei intensive la bolnavii cu LPA/SDRA de origine gripală în faza II sunt identice cu cele expuse mai sus pentru bolnavii în faza I cu axarea atenției la terapia respiratorie ținând cont, în mare măsură, de gravitatea leziunii pulmonare acute.

Tabelul 6

Structura bolnavelor gravide și lăuze spitalizate în Clinică cu complicații ale gripei pandemice

| Perioada sarcinii | n=26 | %     | Sarcina nerezolvată | Sarcina rezolvată |           | Decese |       |
|-------------------|------|-------|---------------------|-------------------|-----------|--------|-------|
|                   |      |       |                     | Naștere naturală  | Cezariană | Matern | Fetal |
| 1-19 săptămâni    | 4    | 15,38 | 4                   | 0                 | 0         | 0      | 0     |
| 20-26 săptămâni   | 5    | 19,24 | 4                   | 0                 | 1         | 1      | 1     |
| 27-40 săptămâni   | 13   | 50,0  | 2                   | 1                 | 10        | 1      | 0     |
| Perioada lăuzie   | 4    | 15,38 | -                   | -                 | -         | 2      | 0     |

La apariția cianozei, respirației forțate (tahipnee, participarea mușchilor auxiliari în actul de respirație), consumului în exces a oxigenului ( $PaO_2$  - 70 mmHg,  $SaO_2$  - 90% la un  $FiO_2 < 0,4$ ) și perturbărilor în metabolismul gazos ( $AaDO_2 > 159$  mmHg la  $FiO_2 = 1,0$  sau  $PaO_2/FiO_2 < 300$  mmHg la  $FiO_2 = 0,21$ ,  $Q_s/Q_t = 7 - 10\%$ ), scăderea complianței pulmonare (Cl<sub>t</sub>) cu 5-15%, pacientul se trece în regim de CPAP prin masca cu presiune pozitivă în căile aeriene de 4-7 cmH<sub>2</sub>O sau în regim de BiPAP (3 cmH<sub>2</sub>O și 6 cmH<sub>2</sub>O).

Dacă pe fondal de CPAP-7 cmH<sub>2</sub>O sau BiPAP (4 cmH<sub>2</sub>O și 8 cmH<sub>2</sub>O) se păstrează sau apar primar cianoza, lucru respirator crescut (tahipnee, participarea mușchilor auxiliari în actul de respirație), perturbări moderate în metabolismul gazos ( $PaO_2 < 70$  mmHg,  $SaO_2 = 88-92\%$  la  $FiO_2 = 0,4$ ,  $AaDO_2 > 300$  mmHg la  $FiO_2 = 1,0$  sau  $PaO_2/FiO_2 < 200$  mmHg la  $FiO_2 = 0,21$ ,  $Q_s/Q_t > 10\%$ ), scăderea complianței pulmonare (Cl<sub>t</sub>) cu 20-35% pe fon de hemodinamica stabilă, pacientul se trece la ventilație mecanică utilizând următoarele tehnici: CMV (CPPV, PC) sau PRVC ( $V_t = 8-10$  ml/kg,  $FiO_2 = 0,4-0,6$ ,  $F = 80\%$  din valoarea normală sau necesarul pentru menținerea  $PaO_2$  la nivelul 32-35 mmHg) și un nivel PEEP de 4-5 cmH<sub>2</sub>O.

Bolnavii cu SDRA sever (faza III) sunt în stare extrem de gravă și necesită întregul spectru de măsuri terapeutice și reanimatologice cu evidențierea terapiei respiratorii și măsurilor de minimizare a efectelor adverse ale hipoxemiei și hipoxiei.

**Principiile terapiei intensive la bolnavii cu LPA/SDRA de origine gripală în faza III.** La bolnavii cu LPA/SDRA faza III unul din criteriile de baza este aplicarea unei terapii respiratorii bine condusă și începută la momentul oportun, cu condiția menținerii regimului „inofensiv” al suportului ventilator mecanic care solicită următoarele deziderate: presiunea de platou  $< 35$  mmH<sub>2</sub>O; volumul respirator în limitele 6-8 ml/kg; frecvența respirației și debitul respirator – la limitele minime pentru asigurarea  $PaCO_2$  la nivelul 30-40 mmHg; curba fluxului inspirator - decelerativ;  $FiO_2$  necesarul minim pentru asigurarea oxigenării adecvate a sângelui arterial și țesuturilor (sub 0,5-0,6) utilizarea unui nivel optim individual de PEEP; menținerea auto-PEEP-ului la nivelul  $< 50\%$  din valorile PEEP-ului; durata pauzei inspiratorii  $< 30\%$  din timpul ciclului respirator; coraportul inspir/expir nu se inversează mai mult de 1,5:1; sedarea bolnavului pentru a preveni „lupta” cu ventilatorul și creșterea consumului de O<sub>2</sub>. La necesitate se utilizează blocante neuromusculare.

**Suspendarea suportului ventilator.** La scăderea presiunii de vârf  $< 14-18$  cm H<sub>2</sub>O, MAP  $< 6-8$  cmH<sub>2</sub>O, PEEP  $< 4-5$  cm H<sub>2</sub>O, îmbunătățirea metabolismului gazos ( $PaO_2 > 70$  mmHg,  $SaO_2 > 95\%$  la  $FiO_2 < 0,4$ ), ameliorarea mecanicii pulmonare (Cl<sub>t</sub>,  $d > 0,8-1,0$  ml/cmH<sub>2</sub>O/kg) și normalizarea tabloului radiologic, se suspendează suportul ventilator după protocoalele

IMV/SIMV, SIMV+PSV și trecerea la CPAP cu presiunea în căile aeriene 4-5 cmH<sub>2</sub>O, iar la o presiune  $< 3$  cmH<sub>2</sub>O și stabilizarea stării generale, pacientul se extubează.

Terapia chinetică și pron-pozitia utilizate în timpul suportului ventilator, cresc capacitatea funcțională respiratorie, ameliorează motilitatea diafragmului, redistribuie circulația pulmonară scăzând șuntul și îmbunătățind oxigenarea, ameliorează circulația limfatică, asigură o mai bună drenare a secrețiilor bronhice.

Toți pacienții ventilați mecanic, indiferent de gradul de severitate al LPA/SDRA, trebuie să beneficieze de suport hemodinamic. Dacă TA corespunde valorilor normale, se utilizează doze „diuretice” de Dopamina (2,5-5,0 μg/kg/min). În caz de hipotensiune arterială - se utilizează doze „cardiotonice” (6,0-20,0 μg/kg/min). În lipsa efectelor de la doze mari de Dopamina ( $> 15,0$  μg/kg/min) se racordează paralel și titrarea de Epinefrina (Norepinefrina) în doze de 0,05-0,2 μg/kg/min.

În LPA/SDRA se practică un aport fluidic restrictiv, dar cu menținerea PVC=8-12 mmHg, presiunii arteriale medii  $> 60$  mmHg, a debitului urinar  $> 0,5$  ml/kg/h, fără creșterea produșilor de retenție azotată, hematocritul-30%.

**Corecția perturbărilor în sistemul de hemocoagulare.** Spasmul vascular durabil al vaselor pulmonare și existența unor depozite fibrinice, care acționează ca un mecanism de apărare, facilitează dezvoltarea infiltratelor pulmonare. Administrarea medicației pentru profilaxia complicațiilor tromboembolice și corecției perturbărilor hemostazice, deja prezente la acești pacienți, se inițiază cu heparină nefracționată, deoarece activitatea ei mare antitrombinică are nu numai efect anticoagulant, dar și facilitează diminuarea procesului de dezvoltare a infiltratelor pulmonare.

Corticosteroidii se indică în fazele precoce ale sindromului de detresă respiratorie, în doze moderate, timp de două săptămâni. În fazele tardive, nu se indică de rutină corticosteroidii din cauza lipsei efectului scontat și a proprietății lor de a prelungi efectul miorelaxanților.

Ketoconazolul este un derivat sintetic de imidazol folosit în mod curent ca agent antifungic. În vitro, Ketoconazolul este și un inhibitor puternic al unor căi proinflamatorii la nivelul macrofagelor. În plus, este un inhibitor al tromboxansintetazei și al 5-lipooxigenazei, blocând astfel sinteza de prostaglandine și leucotriene implicate în apariția inflamației pulmonare. Se administrează enteral, de 2 ori nictimeral, câte 400 mg.

**Principii generale de tratament nespecific în LPA/SDRA** sedo-analgezie; corecția echilibrului ionic; antacide; antiproteazice; terapia eferentă de detoxicare (pasmaferiza membranară); profilaxia și tratamentul complicațiilor bacteriene (antibioticoterapia cu preparate din grupa imipenem sau ceftriaxone argumentat prin cea mai mică rezistență a florei

microbiene la aceste antibiotice conform datelor Fluit AC et al. Clin Infect Dis 2008.

Sarcina a fost rezolvată pe fondalul evoluției complicațiilor la 12 gravide, la o gravidă prin naștere naturală și la 11 prin operație cezariană.

Structura bolnavelor este redată în tabelul 6. La gravidele cu termenul de sarcină peste 27 săptămâni toți noi născuții au supraviețuit. A decedat fătul peste 20 minute după intervenția cezariană la o gravidă cu sarcina de 25 săptămâni, femeia fiind în stare critică cu sindrom de detresă respiratorie acută faza III, pneumonie bilaterală totală.

### Concluzii

Gravidele au constituit 23,21% din totalul celor internați cu complicații ale gripei pandemice, majoritatea (84,62%) fiind în a doua perioadă a sarcinii, dintre care 65,38% în ultimele săptămâni ale gravidității.

Factorilor de risc cu potențial de declanșare a complicațiilor gripei pandemice la gravidele spitalizate au fost sindrom anemic pronunțat la 96,15%, sindromul HELLP la 15,38% (gravidă), statusul constituțional compromis (obezitate la 7,69%).

Cele mai frecvente complicații pulmonare la gravidele cu gripă pandemică au fost pneumonii virale (100%), pneumonii bacteriene (53,8%), LPA/SDRA (100%), pneumotorace spontan (7,8%) Pneumomediastinum (7,8%), pleurezie (3,9%), regurgitare pasivă (3,9%).

Terapia intensivă este necesară a fi complexă și multidirecțională, bazată pe principii generale și speciale de tratament, unul din criteriile de baza fiind aplicarea unei terapii respiratorii bine condusa și începută la momentul oportun.

Rezolvare sarcinii în timp util este un factor important ce contribuie la ameliorarea rezultatelor tratamentului intensiv la gravide cu complicații pulmonare ale Gripei Pandemice.

---

### Bibliografie

1. Clinical management of adult patients with complications of H1N1 influenza: Draft guidelines to prepare district hospitals and health centres to manage patients with severe respiratory distress and septic shock in limited-resource settings without mechanical ventilation. Draft—WHO IMAI, GAR and GIP 3 November 2009, with the WHO Critical Care Working Group for Limited-Resource Settings.
  2. COJOCARU V., BORȘ M., COJOCARU D. - Ghid practic de management al complicațiilor severe ale Gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1). Chișinău 2009. www.ms.gov.md.
  3. COJOCARU V., HOTINEANU V., PÎRGARI B. Leziunile pulmonare acute în stări inflamatorii severe. Culegeri de lucrări ale primului congres internațional al Societății Anesteziologie/ Reanimatologie din Republica Moldova, Chișinău 2007, p. 41-47.
  4. ACALOVSKI, Iu. Tratatamentul unor forme particulare de insuficiență respiratorie acută, în Acalovski I-Manual de terapie intensivă. Litografia U.M.F."Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca 1997, p. 88-96.
  5. BALICA I. Afectul pulmonar în sepsisul chirurgical. Chișinău, Arta Medica, 2007. p.82.
  6. VLĂDĂREANU R., „Afecțiuni medicale asociate sarcinii”, București. 1999.
  7. ЗИЛЬБЕР А.П., ШИФМАН Е.М.. - „Этюды критической медицины, том 3. Акушерство глазами анестезиолога.” Петрозаводск: Издательство ПГУ, 1997. с.397.
-