

ОБМЕН ОПЫТОМ

© А.Ф. ПОПОВ, О.И. КИСЕЛЕВ, 2013

УДК 618.3-06:616.921.5]-036.1-037

А.П. Попов¹, О.И. Киселев²

ГРИПП У БЕРЕМЕННЫХ

¹«Тихоокеанский государственный медицинский университет», 690002, Владивосток, просп. Острякова, 2;²«Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава РФ, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17

Показано, что кроме повышенной восприимчивости беременных к вирусу гриппа у них чаще регистрируются тяжелые и осложненные формы инфекции. Частота летальных исходов от гриппа, осложненного пневмонией, у матерей составляла в период пандемии 2009 г. 2,5 %, а перинатальные потери – 8,3 %. Представлены данные о связи заболевания беременных женщин гриппом с аномалиями развития новорожденных. Акушерская тактика определяется индивидуально для каждой беременной в зависимости от периода родовой деятельности. Противовирусная терапия гриппа А (H1N1) pdm09 у беременных препаратами арбидол, озельтамивир, виферон снижала частоту преждевременных родов, врожденной пневмонии и церебральной ишемии у новорожденных. Основным методом профилактики гриппа является вакцинация, которая разрешена со II триместра беременности. Постконтактную противовирусную химио-профилактику беременным целесообразно проводить занамивиром. Перечислены ошибки при терапии беременных с гриппом, которые существенно снижали эффективность лечения и увеличивали частоту неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: грипп, беременность, лечение, последствия, профилактика

A. F. Popov¹, O. I. Kiselev²

FLU IN PREGNANT WOMEN

¹Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Avenue, Vladivostok, Russian Federation, 690002²Research Institute of Influenza, 15/17, Prof. Popov Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

It is shown that in addition to increased susceptibility in pregnant women to influenza virus in them more often severe and complicated forms of the infection are recorded. The frequency of mortality from influenza, complicated by pneumonia, in the mothers during the pandemic period in 2009 was 2.5% and perinatal loss amounted to 8.3%. There are presented data on the relationship of the disease of pregnant women with influenza with developmental malformations in their offsprings. Obstetric tactic is determined individually for each pregnant depending on the period of parturition. Antiviral therapy of influenza A (H1N1) pdm09 in pregnant with arbidol drugs, oseltamivir, viferon reduced the rate of preterm labors, congenital pneumonia and cerebral ischemia in newborns. The main methods of preventing influenza is vaccination, which is allowed from the II trimester of gestation. Post-exposure antiviral chemoprophylaxis in pregnant is expedient to perform with zanamivir. There are listed all the errors in the management of pregnant women with influenza, which significantly reduced the effectiveness of treatment and increased incidence of adverse outcomes.

Key words: influenza, pregnancy, treatment, consequences, prevention

Восприимчивость к вирусу гриппа нарастает по мере увеличения срока беременности. Известно, что женщины в последние месяцы беременности и перед родами менее устойчивы к любым, особенно вирусным, инфекциям, а потому более склонны к заболеванию гриппом. В ряде исследований было показано, что во время ежегодных эпидемических вспышек заболеваемость беременных весьма высока. Так, уровень заболеваемости во время трех эпидемических сезонов гриппа достигал 22% и был в 2 раза выше, чем небеременных [13]. Особенно велика заболеваемость беременных женщин во время пандемий гриппа. Если во время сезонных подъемов заболеваемость беременных женщин со-

ставляла 480–1100 на 10 тыс., то во время пандемий гриппа она увеличивалась до 8360 на 10 тыс. [17]. Во время пандемии гриппа 2009 г. в Забайкальском крае максимальный показатель ежедневного темпа прироста заболеваемости среди взрослых составил 67%, а среди беременных он достиг 111,4%. В целом на пике эпидемии заболели 14,1% от всех состоящих на диспансерном учете беременных, что существенно превысило аналогичные показатели в других группах населения – дети, подростки, взрослые [5]. Кроме повышенной восприимчивости беременных к вирусу гриппа, у них чаще регистрируются тяжелые и осложненные формы инфекции. Под влиянием гриппозной инфекции резко снижается сопротивляемость организма беременной, нарушаются функции эндокринной и иммунной систем, что способствует активации латентных заболеваний. Общая иммуносупрессия при беременности связана с продуктами и метаболизмом некоторых гормонов: хорионического гонадотропина, прогестерона,

Для корреспонденции: Попов Александр Федорович – доктор мед. наук, проф., проф. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет, e-mail: doctor.popov@mail.ru

альфа-фетопротеина и другими факторами [6]. Еще одна причина тяжелого течения гриппа при беременности связана с высокой потребностью в кислороде организма матери и плода. Поглощение кислорода прогрессивно усиливается во II и III триместрах беременности. Растущий плод оказывает давление на диафрагму, что делает дыхательные движения затрудненными, особенно при физической нагрузке и движении. Поэтому любое снижение функции легких сильно отражается на общем состоянии беременных женщин. Более того, при беременности из-за высокой потребности в кислороде повышена чувствительность к гипоксии. В случае развития гипоксии наблюдается высокий уровень продукции деструктивных активных форм кислорода. Свободные радикалы кислорода понижают способность легких и плаценты к транспорту кислорода, а при развитии гриппа вызывают генерализованную провоспалительную реакцию [6]. Активные формы кислорода являются индукторами транскрипционных факторов, регулирующих активность генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов. На этом фоне возможно развитие нарушений микроциркуляции и свертывания крови, что приводит к таким грозным осложнениям, как тромбоз легочной артерии. Инфекционно-токсические факторы гриппозной инфекции способствуют возникновению гиповитаминозов и гиперацидоза, что в совокупности с другими нарушениями приводит к различным осложнениям, вплоть до прерывания беременности и гибели плода [7].

Степень тяжести болезни нарастает пропорционально сроку беременности, при этом частота осложнений достигала 1804 на 10 тыс. [17]. Одним из серьезных осложнений гриппа является пневмония. Во Владивостоке пневмония у беременных, больных гриппом A(H1N1)/09, регистрировалась в 17,5% случаев [2]. Из-за снижения при беременности функций иммунной и дыхательной систем пневмония у беременных протекает тяжелее, чем у небеременных, и может закончиться летально. Частота летальных исходов от гриппа, осложненного пневмонией, у матерей составляла 2,5%, а перинатальные потери – 8,3% [5]. В настоящее время накопились убедительные данные о том, что грипп у беременных может отрицательно влиять не только на здоровье самой женщины, но также на плод и даже новорожденного. Было показано, что грипп при беременности, особенно с осложнениями, может приводить к выкидышу и смерти плода, рождению нежизнеспособного ребенка с последующим летальным исходом [14]. Во время пандемии 1968–1969 гг. удалось выделить вирус гриппа из легочной ткани и мозга детей, умерших после рождения [10]. В плаценте женщин, перенесших грипп, находят тромбоз интервиллезного пространства, очаговые кровоизлияния в базальную пластинку, оболочку, пуповину, которые, нарушая плацентарное кровообращение, неблагоприятно влияют на плод и новорожденного [11]. При этом допускается возможность прохождения вируса через плаценту. Причинами прерывания

беременности являются гиперацидоз, гриппозная токсемия, ведущие к капилляритам, васкулитам. Указывается и на прямое воздействие вируса гриппа на гладкую мускулатуру сосудов [11]. Отмечено, что при доношенной беременности у заболевших гриппом чаще наблюдались осложнения при родах, чем у беременных, не болевших гриппом [8]. Таким образом, наиболее частое осложнение во время беременности – синдром потери плода (самопроизвольные аборты, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды). Причиной этого является непосредственно эмбриотоксическое действие вируса и нарушение маточно-плацентарного кровообращения на фоне интоксикации и гипертермии. Частота самопроизвольного прерывания беременности достигает 20–25% при осложненном течении гриппа, преждевременные роды возникают у 16,5% рожениц [7]. Имеются сообщения о связи заболевания беременных женщин гриппом во II и III триместрах с дефектами головного или спинного мозга, расщеплением губы или неба или с аномалиями сердечно-сосудистой системы новорожденных [12]. Авторы полагают, что эти врожденные уродства не связаны непосредственно с действием на плод вируса, скорее обусловлены повышением температуры тела при гриппозной инфекции, поскольку при применении лекарств, понижающих температуру, частота врожденных уродств у новорожденных снижалась. Другие авторы показали, что заболевание беременных женщин гриппом существенно повышало риск рождения детей с врожденными уродствами головного и спинного мозга [17], а также установили связь между гриппом у беременных женщин и частотой опухолей мозга или нейроblastом у детей [3]. Частота возможности внутриутробного инфицирования плода, по данным некоторых авторов, достигает 15% случаев [7]. При этом выявляют хромосомные аберрации в соматических клетках больных женщин, индуцированные вирусом гриппа. Гриппозная инфекция A(H1N1) pdm09 у беременных женщин сопровождалась высокой частотой развития гестозов, фетоплацентарной недостаточности, холестаза и маловодия. У младенцев от матерей с гриппозными пневмониями чаще развивались внутриутробная пневмония, церебральная ишемия, внутрижелудочковые кровоизлияния, судорожный и вегетовисцеральный синдромы, транзиторная дисфункция миокарда [5]. У некоторого числа новорожденных, родившихся от женщин, больных гриппом, и инфицированных трансплацентарно, антител к вирусу гриппа не обнаружено, и увеличение титра не наблюдалось, т. е. обнаружено отсутствие иммунологического ответа, что свидетельствует об иммунологической толерантности. Это связывается с уничтожением у плода лимфоидных клеток к данному антигену [6, 10]. Вследствие этого ребенок приобретает способность и после рождения не отвечать образованием антител на новую встречу с данным антигеном. Эпидемиологические наблюдения позволили установить возможную связь гриппа у женщин во II триместре беременности с заболева-

нием детей через ряд лет после рождения шизофренией, аутизмом и лейкемией [14]. Несомненно, эти данные нуждаются в подтверждении. Плод, инфицированный вирусом гриппа, нередко погибает в родах при первых схватках. Инфицированность плода делает его весьма чувствительным к воздействиям, которым он подвергается во время родов. Поэтому его гибель в антенатальном и интранатальном периодах, связанная с акушерской патологией, в немалой степени зависит от заболевания матери гриппом во время беременности. Изучение адаптации новорожденных и детей раннего возраста, инфицированных внутриутробно вирусом гриппа, показало, что 60% из них имели отклонения в физическом и умственном развитии. У многих детей наблюдались позднее прорезывание зубов, заикание, дефекты речи, эндокринные нарушения, кожно-аллергические заболевания, острые респираторные заболевания в периоде новорожденности, пневмония на фоне вирусной инфекции. Относительно высокая заболеваемость и смертность детей в первые 3 года жизни связаны с нарушениями в системе иммуногенеза [11]. Акушерская тактика определяется индивидуально для каждой беременной консилиумом врачей. Грипп, перенесенный в ранние сроки беременности, не является медицинским показанием к прерыванию беременности, но женщины должны быть предупреждены о возможности высокого риска перинатальных осложнений. Тяжелое течение гриппа в I триместре нередко приводит к спонтанному абортам и несостоявшимся выкидышам. Акушерская тактика во II и III триместрах требует тщательного наблюдения ряда специалистов: инфекциониста, акушера-гинеколога, реаниматолога. По данным акушеров, прерывание беременности во II триместре и родоразрешение в разгар гриппа сопровождаются высокой частотой осложнений как со стороны матери, так и плода [5]. Ведущей причиной акушерских кровотечений являются атония матки и ДВС-синдром в стадии гипокоагуляции. Выжидательная тактика и отсрочка родоразрешения при тяжелых осложненных формах гриппа приводят к высокому риску преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, внутриутробной гибели плода. Каждый случай заболевания гриппом беременных во II и III триместрах требует коллегиального обсуждения акушерской тактики и оценки состояния фетоплацентарного комплекса, а также особенностей течения гриппа. 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, дезинтоксикационную, антибактериальную терапию, респираторную поддержку, вводить препараты, улучшающие функции фетоплацентарного комплекса. Во втором периоде родов для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности следует ограничить потуги путем проведения пундеальной анестезии и/или эпизиотомии. При необходимости

быстрого окончания родов необходимо использование вакуум-экстракции или акушерских щипцов [5]. Оперативное вмешательство целесообразно проводить под спинно-мозговой анестезией.

Для лечения гриппа у беременных в РФ разрешены озельтамивир, занамивир, арбидол в терапевтических дозах, гриппферон в каплях. Интерферон альфа-2b (виферон) в свечах может быть использован со II триместра. Беременные женщины подвержены более высокому риску возникновения серьезных осложнений от инфекции, вызванной вирусом гриппа A(H1N1) pdm09, и польза от лечения занамивиром, озельтамивиром или арбидолом перевешивает теоретические риски от использования противовирусных препаратов. Хотя и поступали некоторые сообщения о неблагоприятных эффектах противовирусной терапии у беременных женщин, но связи между использованием данных препаратов и осложнениями противовирусной терапии установлено не было. Имеются сведения, что противовирусная терапия гриппа A(H1N1) pdm09 у беременных препаратами арбидол, озельтамивир, виферон снижала частоту преждевременных родов в 2,4 раза, врожденной пневмонии и церебральной ишемии у новорожденных – в 1,28 раза [1]. Беременным женщинам, входящим в ближайшее окружение лиц с подозреваемой или лабораторно подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом гриппа A(H1N1) pdm09, Американская ассоциация врачей рекомендует проведение постконтактной противовирусной химиопрофилактики занамивиром, который является предпочтительным препаратом вследствие ограниченной системной абсорбции. Однако следует учитывать респираторные осложнения, которые могут быть связаны с занамивиром в связи с его приемом внутрь в виде ингаляции, особенно у женщин, подверженных риску возникновения проблем с дыханием. Рекомендуемая продолжительность химиопрофилактики составляет 10 дней после последнего контакта с заболевшими гриппом A(H1N1) pdm09. В ситуациях, при которых вероятны множественные контакты, например пребывание с семьей, общая продолжительность химиопрофилактики для беременных женщин может варьировать в зависимости от эпидемиологических данных. Рекомендуется тщательный мониторинг гриппоподобных заболеваний у беременных женщин, состоявших в контакте с заболевшими. Использование противовирусных препаратов в качестве химиопрофилактики гриппа у беременных показало большую эффективность арбидола в сравнении с вифероном и гриппфероном. Ни у одной беременной, получавшей профилактику гриппа арбидолом, аномалий развития плода не выявлено [1].

Один из наиболее хорошо изученных неблагоприятных эффектов гриппа – это гипертермия. Исследования показали, что гипертермия у беременных в течение I триместра удваивает риск возникновения дефектов медуллярной трубки и может быть связана с другими врожденными дефектами и неблагоприятными исходами у плода. Имеющиеся данные

позволяют предположить, что риск возникновения врожденных дефектов, связанных с температурой, может быть снижен путем применения жаропонижающих препаратов и/или мультивитаминов, содержащих фолиевую кислоту. Показано, что высокая температура у матери во время родов является фактором риска в плане неблагоприятных неонатальных последствий для развития ребенка, включая судороги, энцефалопатию, церебральный паралич и смерть новорожденного [11]. Высокую температуру у беременных женщин необходимо снижать из-за угрозы развития осложнений для плода. Ацетоминифен (парацетамол) представляется лучшим препаратом выбора для лечения гипертермии во время беременности.

Основным методом профилактики гриппа является вакцинация, которая разрешена со II триместра беременности. Результаты исследований эффективности введения гриппозных вакцин беременным женщинам неоднозначны – от очень высокой эффективности до ее отсутствия [13]. Полагают, что оценить эффективность довольно трудно из-за небольшого количества вакцинируемых беременных женщин, не превышающего 10% [3]. Если учесть данные о том, что образование антител при вакцинации беременных и небеременных женщин не различается, можно считать, что вакцинация против гриппа может существенно снизить заболеваемость гриппом и частоту постгриппозных осложнений [4]. При правильной организации вакцинации беременных против гриппа можно добиться существенного снижения заболеваемости, госпитализации и смертности не только беременных женщин, но также и новорожденных детей, поскольку титры антител в крови матери и в крови пуповины после иммунизации были равны [19]. Установлено, что более высокие уровни антител к вирусу гриппа обнаруживаются в образцах пуповинной крови младенцев, рожденных матерями, которые были привиты в течение беременности, по сравнению с новорожденными, матери которых не были привиты [18].

В ряде публикаций последних лет о пандемии гриппа 2009 г. были сформулированы ошибки при ведении беременных с гриппом, которые существенно снижали эффективность лечения и увеличивали частоту неблагоприятных исходов [5, 9]: позднее начало противовирусной терапии и нерациональное использование лекарственных средств, недооценка тяжести состояния, недостаточный контроль за состоянием женщин на амбулаторном этапе, поздняя госпитализация, поздно начатая и неадекватная респираторная поддержка, избыточный объем инфузионной терапии, применение антибактериальных средств, противопоказанных беременным (тетрацилин, доксицилин, фторхинолоны, ко-тримоксизол, сульфаниламиды), нерациональная антибиотикотерапия (комбинация бактериостатических и бактерицидных антибиотиков, форсированная комбинация ампиокса), длительное применение нестероидных противовоспалительных средств, ненаркотических анальгетиков, биогенных стимуляторов.

Таким образом, грипп у беременных является серьезной междисциплинарной проблемой, требующей взаимодействия врачей различных специальностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Мурикова Е.А. и др. Анализ акушерских и перинатальных исходов при различных вариантах лечения пандемического гриппа А (H1N1) у беременных. В кн.: Материалы IV ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.; 2012: 46–7.
2. Убоженко И.В., Симакова А.И., Боровская Н.А. и др. Анализ вспышки высокопатогенного гриппа в г. Владивостоке в 2009 г. В кн.: Материалы II ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М.; 2010: 331.
3. Афиногенова В.П., Кытько О.В. Грипп и беременность. Лечащий врач. 2010; 11: 9–11.
4. Гендон Ю.З. Проблемы профилактики гриппа у беременных женщин и новорожденных детей. Вопросы вирусологии. 2009; 54(4): 4–10.
5. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Ларева Н.В. и др. Интенсивная терапия тяжелых осложненных форм гриппа А(H1N1) и сезонного гриппа беременных. Здравоохранение: журнал для руководителя и главного бухгалтера. 2010; 1: 9–11.
6. Киселев О.И., Покровский В.И. Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии. СПб.; 2012: 24–6; 10–1.
7. Климов В.А. Инфекционные болезни и беременность. М.; 2009: 262–5.
8. Кузьмин В.Н. Проблема вируса гриппа А(H1N1) и особенности заболевания у женщин во время беременности. Лечащий врач. 2010; 1: 66–8.
9. Грицан А.И., Грицан Г.В., Колесниченко А.П. и др. Опыт проведения интенсивной терапии у беременных с тяжелыми формами гриппа, вызванного вирусом А(H1N1). Российский вестник акушера-гинеколога. 2010; 10(6): 32–7.
10. Орехов К.В. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных. М.: Медпрактика-М; 2002: 211–5.
11. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Острые респираторные заболевания у беременных. Гинекология: журнал для практических врачей. 2005; 7(2): 96–9.
12. Acs N., Banhidy F., Puho E. et al. Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with influenza. J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2006; 19: 135–40.
13. Black S., Shinefield H., France E. et al. Effectiveness of influenza vaccinated during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visit for respiratory illness in pregnant women and their infants. Am. J. Perinatol. 2004; 21: 333–9.
14. Brown A., Schaefer C., Wyatt R. et al. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. Schizophrenia Bull. 2000; 26: 287–95.
15. Griffiths P., Ronalds C., Hlath R. A prospective study of influenza infections during pregnancy. J. Epidemiol. Commun. Hlth. 1980; 34: 124–8.
16. Kort B., Cefalos R., Baker V. Fatal influenza a in pregnancy. Am. J. Perinatol. 1986; 3: 179–82.
17. Li Z., Ren A., Liu J. et al. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects a population-based case-control study in Northern China. Birth Defect Res. Clin. Mol. Teatol. 2007; 2: 225–300.
18. Reuman P.D., Ayoub E.M., Small P.A. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother-infant pairs. Pediatr. Infect. Dis. J. 1987; 6: 398–403.
19. Sumaya C., Gibbs R. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. J. Infect. Dis. 1979; 107: 1282–9.
20. Swing W., James D., Stephenson T. et al. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. Br. J. Obstet. Gynaecol. 2000; 107: 1282–9.

Сведения об авторах:

Киселев Олег Иванович, доктор биол. наук, проф., акад. РАМН, дир. ФГБУ Научно-исследовательский институт гриппа МЗ РФ.