

УДК 618.3:616.921.5

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА А(H₁N₁) У БЕРЕМЕННЫХ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ 2009–2010 гг.

Л.И. Трубникова¹, Л. М. Киселева¹, В. Ю. Жданова²,
В.Д. Таджиева¹, И.В. Шевченко², Б.С. Ашанин²

¹Ульяновский государственный университет,
²Ульяновская областная клиническая больница

Из 20 беременных, заболевших гриппом А(H₁N₁) в тяжелой и среднетяжелой форме, 6 женщин умерли, потеряны 3 плода – один в первом и 2 – во втором триместрах. Выздоровевшие женщины вынашивали беременности без осложнений. Вирусно-бактериальная пневмония при гриппе А(H₁N₁) не является показанием для прерывания беременности. Досрочное родоразрешение следует проводить только при возникновении акушерских осложнений. Необходимо начинать лечение при первых признаках ОРВИ, проводить обследование для идентификации вируса. Вопрос вакцинации беременных заслуживает особого внимания. Современные субъединичные адьювантные вакцины не обладают отрицательным влиянием на состояние женщины и плода.

Ключевые слова: беременность, грипп А(H₁N₁), пандемия, материнская смертность, вакцинация.

Пандемия гриппа А(H₁N₁) 2009–2010 гг. и ее неблагоприятные исходы явились основанием для анализа и коррекции организационных и терапевтических мероприятий, направленных на своевременную диагностику и терапию гриппа и его осложнений при беременности.

Грипп, циркулировавший с высокой частотой в 2009–2010 гг., относится к типу А(H₁N₁) Калифорния /07/2009 и характеризуется более высокой контагиозностью, чем сезонный вариант гриппа. Коэффициент инфицирования оценивался в пределах 22–33 %, тогда как сезонного гриппа – 5–15 %. По данным федерального центра, пандемия гриппа А(H₁N₁) поразила население России в 1,6 раза больше (8,3 %), чем сезонный грипп 2008 г. (5,2 %) [4; 5; 9; 10]. Во всем мире большинство случаев гриппа А(H₁N₁) приходилось на подростков, молодых взрослых и беременных женщин. Среди госпитализированных больных 7–10 % составляли беременные женщины во II и III триместре с тяжелой клинической картиной гриппа, осложнившегося двухсторонней пневмонией, респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недоста-

точностью, на фоне которых вероятно возникновение акушерских осложнений [1; 2; 3].

По данным ВОЗ, летальность при гриппе А(H₁N₁) чрезвычайно высока, в странах Американского континента она варьировала от 1,6 до 9 %, смертность беременных от постгриппозной пневмонии возрастала до 17 %. Тяжесть состояния заболевших была связана с развитием двухсторонней вирусной бронхопневмонии и острого дистресс-синдрома (табл. 1).

На пике пандемии в отдельных регионах России заболели 14,1 % всех беременных, состоящих на диспансерном учете, причем тяжесть заболевания у беременных превосходила таковую у других контингентов больных; умерли от осложнений 0,22–0,30 % женщин [1; 2].

В Ульяновской области в 2009 году показатель заболеваемости гриппом и ОРВИ был выше уровня 2008 года на 32,9 %, эпидемические пороги по совокупному населению были превышены в 2,7 раза. Средняя длительность эпидемического неблагополучия в г. Ульяновске составила 10 недель, в области – 8 недель.

Таблица 1

Данные ВОЗ (2009) по всему населению

Страна	Госпитализировано	Интенсивная терапия (% от госпитализированных)	Летальность
США (по данным разных штатов)	272–6506	25 %	5–75
Канада	1467	292 (20 %)	78 (5 %)
Чили	1561		132 (8 %)
Австралия	4720	615 (13 %)	179 (3 %)
Новая Зеландия	972	114 (12 %)	16 (1,6 %)
Бразилия	9249		899 (9 %)

При проведении мониторинга контроля циркуляции вирусов гриппа с сентября 2009 г. по апрель 2010 г. методом ПЦР обследовано 578 больных преимущественно с тяжелыми и среднетяжелыми проявлениями гриппа, выявлено 152 случая вируса А(Н₁Н₁)09, т. е. у 26,3 % больных в период обследования, нередко запоздалого – на 7-й и более день от начала. Причиной клинических проявлений был вирус пандемического гриппа.

Выявляемость вируса А(Н₁Н₁) увеличивалась от сентября (3 случая) до ноября (83 слу-

чая), а затем снижалась в декабре (47 случаев) и январе (14 случаев). С 25.01.2010 г. случаев тяжелого клинического течения гриппа и вируса А(Н₁Н₁) не зарегистрировано.

Литературные данные и клинические наблюдения показали, что наиболее тяжелые формы гриппа А(Н₁Н₁) зарегистрированы у женщин при беременности, летальность от гриппа также в несколько раз выше. Во многих странах СНГ грипп внес существенный вклад в показатель материнской смертности (рис. 1).

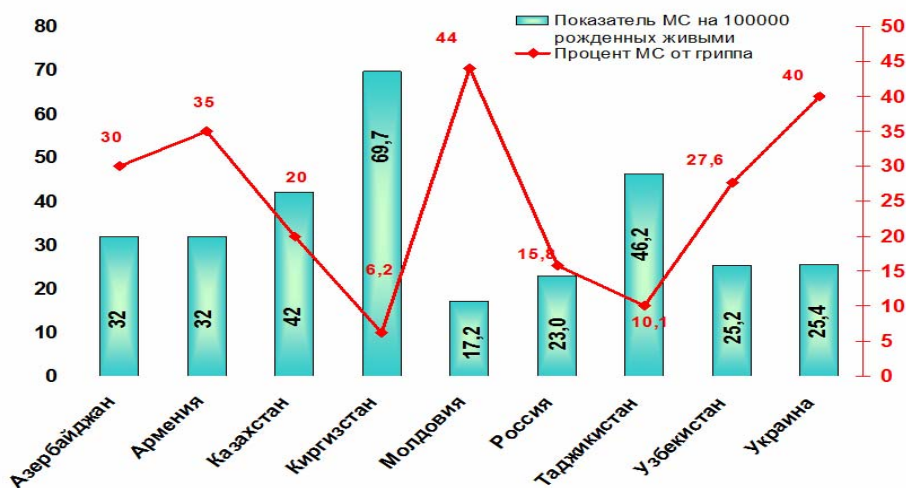


Рис. 1. Показатель МС в различных странах в 2009 году

Если в России материнская смертность от гриппа А(Н₁Н₁) составила только 15,8 % от общего показателя, то в таких странах, как Азербайджан, Армения, Молдавия, Украина, в структуре МС грипп составил 30–44 %.

В Ульяновской области в структуре МС 2009 г. – 10 месяцев 2010 г. потери от тя-

желых форм гриппа А(Н₁Н₁)09 составили 42,8 %.

Столь высокие потери беременных, заболевших гриппом, связаны с рядом факторов, в том числе поздней диагностикой пандемического гриппа и несвоевременной противовирусной терапией, отсутствием полноцен-

ной диспансеризации беременных в период пандемии, задержкой госпитализации беременных в профильные стационары.

В период пандемии 2009–2010 гг. большая часть женщин госпитализирована в пульмонологическое и реанимационное отделения ГУЗ УОКБ в тяжелом состоянии.

Всего в Ульяновскую областную клиническую больницу поступили 58 больных, у 35 из которых (60,3 %) была диагностирована первичная вирусная пневмония. Среди госпитализированных больных было 20 беременных женщин в возрасте от 19 до 36 лет, 50 % из них были безработные, остальные 10 женщин были учащиеся или работали в сфере обслуживания. В городах проживали 6 женщин, 14 – в сельской местности. Первородных было 50 %, повторнородных – 20 %, 30 % женщин имели 3–5 беременностей. Только у 1 женщины тяжелый грипп развился при сроке беременности 9–10 недель, 7 женщин были во II триместре (19–28 недель), остальные 12 женщин были в III триместре – от 31 до 40 недель.

Характерно, что только 30 % заболевших беременных обратились за медицинской помощью в первые 5 дней заболевания, остальные госпитализированы в разгаре осложненного гриппа — на 7–24 дни от начала ОРВИ. При появлении симптомов гриппа женщины лечились дома, используя домашние средства и жаропонижающие препараты. При ухудшении состояния, длительной гипертермии, появлении одышки беременные обращались за медицинской помощью, некоторые из них госпитализировались в районные больницы, другим рекомендована терапия дома, в основном с назначением антибиотиков и симптоматических препаратов.

При прогрессивном ухудшении состояния беременные госпитализированы из дома или учреждений I уровня в пульмонологическое или реанимационное отделения ГУЗ УОКБ.

Клиническое течение гриппа A(H₁N₁) характеризовалось острым началом заболевания, повышением температуры; с первых дней у 66,7 % беременных появлялся кашель, у 36,5 % – одышка, у трети женщин кашель и одышка появлялись со 2–4 дня заболевания;

мокрота – у 50 % беременных с 3–7 дня; заложенность носа, першение и боль в горле наблюдались у 59,4 % женщин. Общие симптомы – слабость, головная боль, мышечные и суставные боли, слезотечение, рвота и диарея были характерны не для всех больных.

Состояние 20 госпитализированных беременных было среднетяжелым и тяжелым.

Тяжелое течение гриппа A(H₁N₁) характеризовалось:

- формированием синдрома острого повреждения легких (ОПЛ), дыхательной недостаточностью, усилением одышки в покое и при минимальной нагрузке, в том числе разговоре;

- развитием полиорганной недостаточности (миокардит, ОПН, токсический гепатит, ДВС-синдром);

- развитием внутриутробной гипоксии плода в III триместре беременности.

О развитии и прогрессировании полиорганной недостаточности свидетельствовали выраженная бледность кожных покровов, акроцианоз, гипотония, тахи- или брадикардия, дыхательная недостаточность, рефрактерная к обычным методам респираторной поддержки.

У всех беременных с тяжелым течением гриппа рентгенологически отмечалось двустороннее диффузное затемнение легких. При благоприятном течении на фоне противовирусной терапии через 3–4 дня рентгенологическая картина приходила к норме. При прогрессировании заболевания пневматизация легких снижалась, усиливалась инфильтративно-очаговая индурация, появлялся плевральный выпот.

Для лабораторных показателей при среднетяжелом и тяжелом течении гриппа характерно снижение общего гемоглобина в среднем до 102 г/л от исходной средней величины 120 г/л, лейкопения, лимфопения. При присоединении бактериальной инфекции возможно развитие умеренного лейкоцитоза (в среднем до $13,3 \times 10^9$), нейтрофильный сдвиг влево до 27–44 палочкоядерных клеток, появление метамиелоцитов, миелоцитов, плазмочитов, ускорение СОЭ от 27 до 45 мм/ч, развитие умеренной тромбоцитопении.



Рис. 2. R-грамма легких у беременной А. (19 лет) с гриппозной пневмонией

При тяжелом течении гриппа у 42,8 % беременных выявлена гипогликемия, у 66,6 % – повышение АЛТ и АСТ, у 71,4 % – повышение ЛДГ, у 58 % – повышение КФК как маркера поражения мышечной ткани, у 40 % беременных – нарушение гемостатических показателей, у 80 % женщин – протеинурия, эритроцитурия.

Для идентификации вируса гриппа исследованы мазки из носоглотки, ткани легких, трахеи, бронхов, полученных при аутопсии, методом ПЦР. Наличие вируса гриппа А(H₁N₁) подтверждено у 87,5 % беременных.

Для разработки стратегии ведения беременных при гриппе необходимо рассмотреть исходы беременности разных сроков, а также результаты лечения в зависимости от времени начала терапевтических мероприятий.

Как показал анализ, даже при тяжелом гриппе состояние фето-плацентарной системы и течение беременности существенно не изменялось. У одной женщины с двухсторонней вирусно-бактериальной пневмонией течение беременности на сроке 9–10 недель не нарушалось. Беременная получила полный курс противовирусной и антибактериальной терапии с положительным эффектом. Учитывая

возможность тератогенного эффекта противовирусных препаратов, на 13-й неделе беременности была прервана.

Во II триместре заболели 7 женщин, 3 из них были на ИВЛ, и при прогрессировании дыхательной недостаточности на 19–20, 22–23, 27–28 неделях гестации наступила смерть женщин. Плоды 2-х женщин погибли только после прекращения кровообращения матери, третий плод был извлечен живым при операции кесарева сечения на 27–28 неделе. Морфологических изменений плаценты, околоплодных вод и плодов не выявлено. Другие 4 беременные после излечения гриппа выписаны с живыми плодами, беременности в дальнейшем протекали без осложнений и завершились рождением живых, доношенных детей.

В III триместре наблюдались 12 женщин с тяжелым течением гриппа, 4 из них были на ИВЛ. Несмотря на тяжелое течение гриппа, осложненного двухсторонней пневмонией, антенатальной гибели плодов не было. Из 4 женщин, бывших на ИВЛ, 3 женщины скончались на 9–20 дни лечения при прогрессировании дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности и родоразрешении опе-

ративным путем живыми детьми. Интенсивная терапия других 9 беременных была эффективна, у 5 из них беременность завершилась в срок, 4 родоразрешены операцией кесарева сечения по поводу острой внутриутробной гипоксии плода, частичной ПОНРП, рубца на матке после предыдущих кесаревых сечений; у одной женщины показанием был общеравномерносуженный таз I степени при крупном плоде.

У женщин, перенесших грипп в III триместре, родились живыми 3 недоношенных и 9 доношенных детей с оценкой по шкале Апгар от 4 до 7 баллов.

Таким образом, грипп A(H₁N₁) даже при тяжелом течении не сопровождается выраженной морфофункциональной недостаточностью плаценты и гипоксией плода, что является основанием для пролонгирования беременности на фоне этиологического лечения вирусного гриппа и его осложнений.

Несмотря на интенсивную терапию беременных, 42,8 % наблюдавшихся женщин умерли при прогрессирующей дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Возникает вопрос, почему умерли находящиеся в реанимации на интенсивной терапии женщины с осложненным течением гриппа?

Как уже отмечалось, ни одна беременная до поступления в стационар не была обследована для идентификации вируса и не получила противовирусной терапии. При анализе исходов течения гриппа A(H₁N₁) у 58 больных, наблюдавшихся в УОКБ, отмечено, что основным фактором риска для жизни является позднее начало противовирусной терапии. Так, при начале терапии с 1–3 дня заболевания пневмония развивалась у 78,6 % больных и завершилась смертью у 21,4 % пациентов. При противовирусной терапии, проводимой с 4 и более дня от начала болезни, пневмония развивалась почти у всех больных (88,8 %), а смертность повышалась в 2 раза (59,2 %).

Подобные исходы диктуют необходимость при развитии ОРВИ у беременных проводить обследование для идентификации вируса гриппа с целью выбора рациональной терапии и начинать противовирусную терапию с первого дня появления признаков ОРВИ.

Лечение больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа, вызванного вирусом A(H₁N₁), включало:

– осельтамивир – по 75 мг два раза в день (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней;

– ингавирин – суточная доза 90 мг 1 раз в день в течение 5 дней;

– кагоцел в комбинации с арбидолом: кагоцел – в первый день по 2 таблетки 3 раза в день (суточная доза 72 мг), последующие 3 дня – по 1 таблетке 3 раза в день (суточная доза 36 мг); арбидол – 4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов в течение 7–10 дней;

– интерферон альфа-2b (50 000 МЕ во флаконе) в комбинации с интерфероном гамма (50 000 МЕ во флаконе) – 2–6 раз в день (суточная доза 50 000 МЕ и 100 000 МЕ соответственно) через день в течение 10–15 дней.

При переводе женщин на ИВЛ противовирусная и иммуностимулирующая терапия продолжалась парэнтерально – реаферон по 5 млн ЕД в сутки, ронколейкин по 0,5 мг в/в, назначались антибактериальные препараты – аугментин, сумамед, ванкомицин.

При лечении тяжелых форм гриппа проводилась инфузионная терапия для восстановления ОЦК и детоксикации. С учетом степени поражения легких и выраженности дыхательной недостаточности инфузия проводилась преимущественно в отрицательном или нулевом суточном балансе (не более 1500 мл в сутки).

Респираторная поддержка выполнялась тремя методами: ингаляция O₂ низким потоком, неинвазивная вентиляция легких и искусственная вентиляция легких. Эффективность респираторной поддержки определялась по показателям SpO₂. При недостаточной оксигенации SpO₂ < 90 % последовательно переходили от одного метода респираторной поддержки к другому.

ИВЛ проводилась 7 женщинам в режимах управления по давлению и управлению по объему. У 6 женщин стандартные параметры оксигенации не приводили к нормализации сатурации. Для поддержания минимально допустимых показателей газообмена были применены «жесткие» параметры вентиляции с положительным давлением в конце выдоха, повышая ПДКВ до 18 см вод. ст. и

концентрацию кислорода в дыхательной смеси до 80–85 %. В отдельных случаях был использован маневр «открытия» альвеол при ИВЛ. У одной женщины использование «жесткого» режима ИВЛ привело к развитию баротравмы легкого и развитию пневмоторакса.

Надо полагать, что отсутствие эффекта от интенсивной терапии связано с запоздалым началом лечения при уже развившейся двухсторонней пневмонии, поражении трахеи и бронхов, несовместимых с жизнью.

При аутопсии умерших женщин легкие с обеих сторон были плотной консистенции, темно-красного цвета, со сниженной воздушностью, внутренняя поверхность трахеи и бронхов геморрагического цвета. При гистологическом исследовании установлена двухсторонняя геморрагическая бронхопневмония, серозно-геморрагический трахеобронхит, полная десквамация эпителия бронхов и бронхиол, геморрагический отек в интерстициальном пространстве, вирусные включения в очагах легких (рис. 3, 4).

Существенных патоморфологических изменений плаценты, околоплодных вод и плодов на аутопсии не выявлено. Все родившие-

ся в III триместре остались живы, перинатальной смертности не было.

Как видно, при запоздалой терапии гриппа и его осложнений интенсивная терапия сводится к посиндромному лечению. Для уменьшения смертности населения, в том числе материнской смертности, прежде всего необходимо решать вопросы профилактики пандемии, предвидеть развитие тяжелых форм и предупреждать их развитие.

Целенаправленной профилактикой является вакцинация населения, в том числе беременных женщин. Существующие литературные данные вызывают оптимизм при проведении вакцинации беременных. Современные субъединичные адьювантные вакцины («Моногриппол плюс», «Гриппол Нео») не оказывают побочных эффектов и неблагоприятного влияния на состояние матери и плода и могут быть использованы для вакцинации беременных во II и III триместрах [6; 7; 8].

В 2011 году эпидемия гриппа началась позже. Первые случаи заболевания приходились на конец декабря 2010 г., наибольшее число заболевших отмечено в январе и феврале 2011 г.

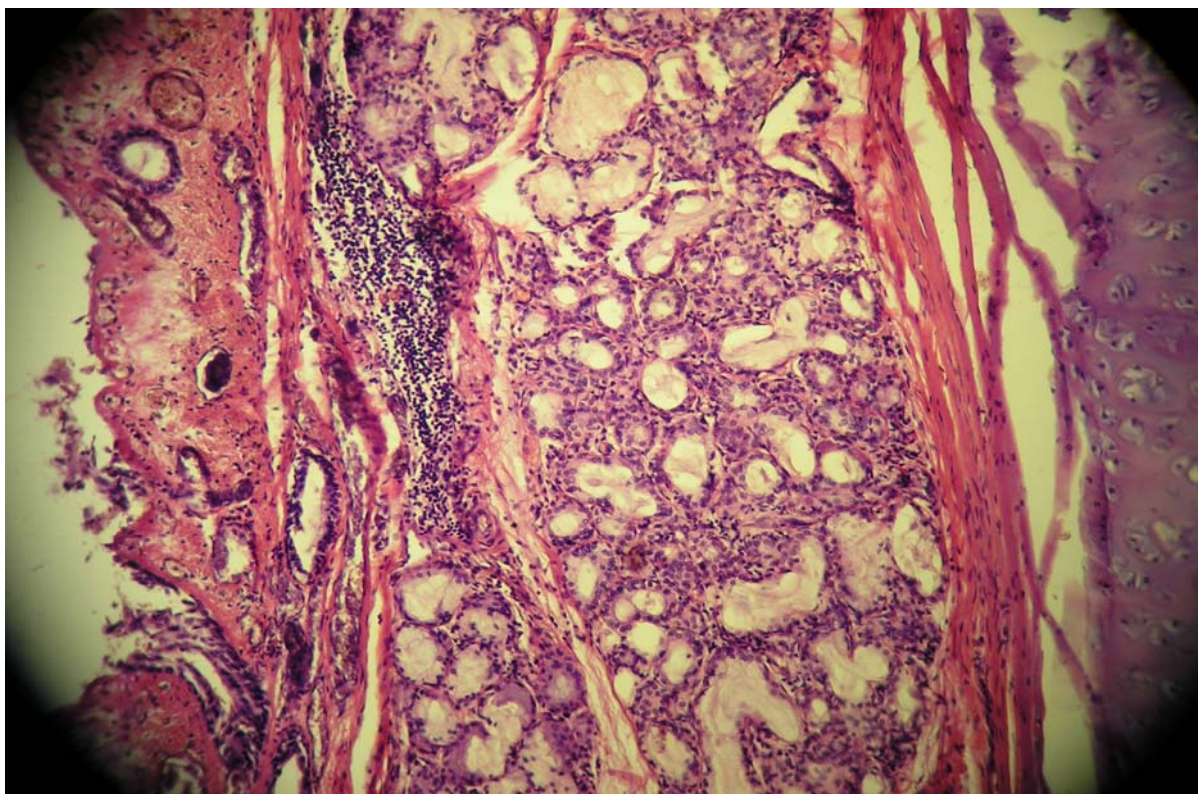


Рис. 3. Десквамация эпителия слизистой бронхиол, альвеолярный отек, вирусные включения в очагах ателектаза паренхимы легких

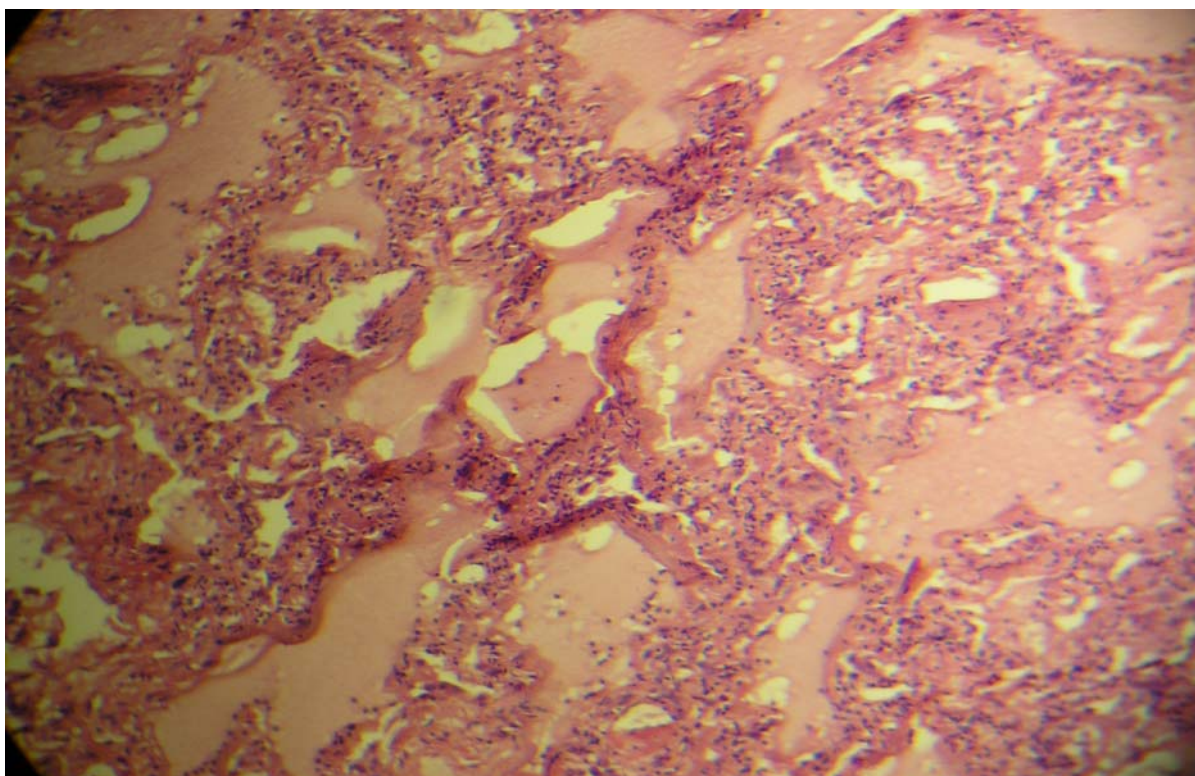


Рис. 4. Альвеолярный отек и полнокровие межальвеолярных перегородок

Какие уроки следовали из пандемии 2009–2010 гг.? Что было учтено в преддверии эпидемии 2011 г.?

1. В период эпидемии гриппа в 2009–2010 гг. органы здравоохранения не были готовы к пандемии, развитию заболевания у беременных и предупреждению тяжелых форм гриппа А/Н₁Н₁. К эпидемии 2011 г. определена многопрофильная больница с наличием в структуре пульмонологического, инфекционного, реанимационного отделений для госпитализации беременных со средне-тяжелыми и тяжелыми формами гриппа.

2. В 2009–2010 гг. население и медицинские кадры впервые встретились со столь тяжелым гриппом и не были ориентированы на необходимость госпитализации беременных и своевременное начало лечения противовирусными препаратами.

В настоящее время проведена разъяснительная работа с беременными женщинами о необходимости раннего обращения к врачу при первых признаках ОРВИ, обучен медицинский персонал. Организован ежедневный мониторинг состояния беременных с признаками респираторных заболеваний. Решен во-

прос о госпитализации беременных в специализированный стационар для проведения своевременной терапии, организовано обследование для идентификации возбудителя.

3. Развитие тяжелых форм гриппа и вирусной пневмонии было связано с поздним началом этиотропного лечения. При выделении у беременных вируса гриппа А(Н₁Н₁) с 1–2 дня заболевания необходимо начинать этиотропную терапию противовирусными препаратами (осельтамивир, ингавирин, амиксин, арбидол с кагоцелом, интерферон альфа 2 в комбинации с интерфероном гамма).

4. При появлении одышки необходимо проведение этапной респираторной поддержки под контролем сатурации. При тяжелом состоянии необходим своевременный перевод женщин на ИВЛ при увеличении частоты дыхания более 30 в минуту, S_O₂ ниже 90 на фоне оксигенотерапии, брадикардии менее 60 или тахикардии более 130 в минуту. В процессе ИВЛ для поддержания необходимых параметров газообмена допустимо использование «жестких» режимов вентиляции и маневра «открытия» альвеол.

5. Отсутствие эффекта от проводимой респираторной поддержки в заданных параметрах связано в значительной мере с тяжелыми деструктивными процессами в трахее, бронхах, легочной ткани, но в ряде случаев усугублялось ятрогенными факторами при проведении интенсивной терапии. Важным аспектом является характер проводимой инфузионной терапии, объем которой необходимо определять в зависимости от выраженности интоксикации и параметров гемодинамики. При умеренной интоксикации объем инфузионной терапии следует ограничить растворами для внутривенной антибиотикотерапии и других симптоматических средств. При выраженной интоксикации объем инфузионной терапии может быть увеличен, но не более 1000–1500 мл в сутки, для предупреждения развития отека легких и ухудшения параметров газообмена и гемодинамики инфузия должна проводиться в отрицательном и нулевом суточном балансе.

6. Полученные достаточно положительные результаты исходов беременности для плода, отсутствие потерь плодов в III триместре беременности, а также прогрессирование вирусной пневмонии после родоразрешения, развитие полиорганной недостаточности позволяют сделать заключение, что вирусно-бактериальная пневмония при гриппе А(H₁N₁) не является показанием для прерывания беременности. Досрочное родоразрешение следует проводить только при возникновении акушерских осложнений (прогрессирующая гипоксия плода, ПОНРП, преагональное состояние женщины при живом плоде).

7. Для уменьшения риска тяжелого течения гриппа А(H₁N₁) и снижения материнской смертности необходимо проведение

вакцинации беременных во II и III триместрах современными субъединичными адьювантными вакцинами («Моногриппол плюс», «Гриппол Нео»).

1. Белокриницкая, Т.Е. Беременность и пандемия гриппа-2009: Эффективность мер профилактики и факторы риска заболеваемости / Т.Е. Белокриницкая, Е.А. Кошмелева, А.Ю. Трубицина // Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя – 2010». – С. 26–27.

2. Жаркин, Н.А. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии / Н.А. Жаркин, Н.Д. Подобед. – Журнал практического врача акушера-гинеколога. – 2010. – №1(18). – С. 11–15.

3. Информационное письмо Минздравсоцразвития РФ №15-4/3108-07 от 11.12.2009 г.

4. Кравчук, Т.А. Совершенствование помощи беременным в условиях эпидемии гриппа H1N1 / Т.А. Кравчук, В.Я. Наумова, Е.М. Виноходова // Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя – 2010». – С. 625–626.

5. Тарбаева, Д.А. Беременность и ее исходы у женщин с А(H1N1) 2009 / Д.А. Тарбаева, С.А. Иозефсон, Э.Д. Загородная // Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя – 2010». – С. 235–236.

6. Трубникова, Л.И. Катастрофический вклад эпидемии гриппа в показатель материнской смертности Ульяновской области / Л.И. Трубникова, В.Ю. Жданова, В.Д. Таджикиева // Материалы XI Всероссийского форума «Мать и дитя – 2010». – С. 639–640.

7. Черданцев, А.П. Клинико-лабораторные особенности вакцинации беременных против гриппа / А.П. Черданцев, А.И. Кусельман // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – №4. – С. 42–45.

8. Zaman, K. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants / K. Zaman et al. // The New England Journal of Medicine. – 2008 – 359. – P. 1555–1564.

FEATURES OF INFLUENZA A(H1N1) IN PREGNANCY IN THE PANDEMIC PERIOD 2009–2010

L.I. Trubnikova¹, L.M. Kiseleva¹, V.Y. Zhdanova²,
V.D. Tadzhieva¹, I.V. Shevchenko², B.S. Ashanin²

¹*Ulyanovsk State University,*

²*Ulyanovsk regional hospital*

Of the 20 pregnant cases of influenza A (H1N1) in heavy and medium-severe forms of 6 women have died, lost 3 of the fetus – one of the first and 2 – in the second trimester. Recovered women to carry pregnancies without complications. Viral and bacterial pneumonia in influenza A(H1N1) is not an indication for pregnancy termination. Early delivery should be undertaken only after the onset of obstetric complications. Treatment is necessary to start at the first sign of FLU, to conduct a survey to identify the virus. The question of vaccinating pregnant deserves special attention. Modern adyuvatnye subunit vaccines do not have a negative impact on the woman and fetus.

Keywords: pregnancy, influenza A (H1N1), pandemic, maternal mortality, vaccination.