

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ**

На правах рукописи

Кошмелёва Елена Александровна

**Грипп А (H1N1) в период гестации: течение беременности, родов,
профилактика и лечение**

14.01.01. – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., профессор Т.Е. Белокриницкая

Иркутск - 2014

Содержание

	Стр.
Список сокращений	4
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	11
1.1. Эпидемиология гриппа А (H1N1) – 2009.....	11
1.2. Этиология, патогенез и клиника гриппа и его осложнений у беременных.....	14
1.3. Особенности течения и исходы беременности при пандемическом гриппе – 2009.....	24
1.4. Профилактика и лечение гриппа у беременных.....	27
Глава 2. Материалы и методы	35
2.1. Группы наблюдения и этапы исследования.....	35
2.2. Методы исследования.....	36
2.2.1. Клинические методы обследования беременных, рожениц, родильниц.....	37
2.2.2. Методика статистической обработки результатов исследования...	43
Глава 3. Результаты исследования и их обсуждение	45
3.1. Медико – социальные аспекты факторов риска.....	45
3.2. Особенности течения и исходы беременности у женщин, переболевших гриппом А(H1N1).....	48
3.3. Особенности течения и исходов родов, течения послеродового периода у женщин, переболевших гриппом.....	54
3.4. Анализ эффективности профилактических мероприятий у беременных в период пандемии гриппа.....	59
3.5. Анализ эффективности противовирусной терапии у беременных в период пандемии гриппа и влияние препаратов на течение, и исход беременности и родов.....	67

3.6. Тератогенное влияние противовирусных препаратов на развитие эмбриона	и
плода.....	78
Заключение.....	82
Выводы.....	96
Практические рекомендации.....	98
Список литературы.....	99

Список сокращений

АД – артериальное давление

АГ – артериальная гипертензия

АЧТВ - активированное частичное тромбопластическое время

АФП - альфафетопротеин

БПР – бипариетальный размер головки

ВАР – врожденные аномалии развития

ВДМ – высота дна матки

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВПР – врожденные пороки развития

ДРД – дискоординированная родовая деятельность

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИАЖ – индекс амниотической жидкости

ИМТ – индекс массы тела

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

КТГ – кардиотокография

КУТ – клинический узкий таз

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МЕ – международная единица

МКБ – 10 – международная классификация болезней 10—го пересмотра

ОЖ – окружность живота

ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ППП – патологический прелиминарный период

ПТИ – протромбиновый индекс

РДС – респираторный дистресс-синдром

РИОВ – раннее излитие околоплодных вод

СЗРП – синдром задержки развития плода
ССС – сердечно-сосудистая система
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода
ХГЧ – хорионический гонадотропин человека
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
в/в – внутривенно
мг – микрограмм
мкл – микролитр
мкм – микрометр
мл – миллилитр
мм³ – миллиметр кубический
нед - неделя
р-р – раствор
см - сантиметр

Введение

Актуальность проблемы. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются одной из самых актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Стабильно высокий уровень заболеваемости ОРВИ сохраняется в настоящее время среди всех возрастных групп населения (Зайцев А.А., Синопальников А.И., 2009).

Инфекционная патология — одна из важнейших причин развития осложнений беременности. В последнее время растет интерес к вирусам и их роли в генезе репродуктивных потерь вследствие высокой инфицированности населения различными вирусными инфекциями. При острых вирусных инфекциях часто происходит внутриутробное инфицирование плода и повреждение плаценты.

В 2009 году мир столкнулся с пандемией гриппа А (H1N1). Случаи инфекции, вызванные вирусом гриппа А (H1N1), который легко передается среди людей, были впервые выявлены в США в апреле 2009 года. Анализ заболеваний, зарегистрированных в ходе данной вспышки, показал, что наиболее тяжелые формы заболевания встречаются среди беременных женщин и у младенцев. По своей выраженности заболевание протекает различно — от среднетяжелых до тяжелых форм. Среди неблагоприятных исходов беременности имело место увеличение показателей спонтанных выкидышей и преждевременных родов, особенно среди женщин, имевших осложнения после перенесенного гриппа (пневмония). Эпидемиологические исследования указывают на то, что беременность является отягощающим фактором повышенного риска возникновения осложнений гриппа у матери. Также не исключено, что беременность может увеличить риск возникновения неблагоприятных перинатальных исходов или осложнений при родах (Белокриницкая Т.Е. и соавт., 2009-2011; Кузьмин В.Н., 2010; Трубицына А.Ю., 2013).

Вирусы гриппа вызывают ежегодные эпидемии и пандемии, которые уносят миллионы человеческих жизней. Пандемия гриппа, вызванная вирусом гриппа А

(H1N1)-09, предоставляет возможность исследовать факторы вирулентности, распространения инфекции и подготовиться к вспышкам гриппа в будущем (Schnitzler S. U., 2009).

В Соединенных Штатах Америки во время пандемии гриппа А (H1N1)-09 было зарегистрировано увеличение числа акушерских осложнений, увеличение госпитализации и количества смертей среди беременных женщин по сравнению с населением в целом, особенно в течение второго и третьего триместров. Во время сезонных эпидемий гриппа беременные в большей степени предрасположены к развитию осложнений, причем риск их развития увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации и при наличии хронических заболеваний (Thorner A.R., 2009).

По данным ВОЗ (2010), задержки в назначении лечения и обращении за медицинской помощью также были связаны с повышенным риском тяжелых исходов.

Большинство смертельных исходов наступило вследствие тяжелой вирусной пневмонии, причем в 50-80% случаев тяжелых заболеваний было зафиксировано наличие таких сопутствующих осложнений, как хронические заболевания легких (включая астму), сердечно-сосудистые заболевания, диабет, а также иммуносупрессии. Почти все случаи госпитализации в отделения интенсивной терапии явились, главным образом, результатом острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного вирусной пневмонией (Джошуа А. Мотт, 2009).

Во время сезонных эпидемий гриппа беременные женщины являются группой высокого риска для осложнений, связанных с гриппозной инфекцией. Грипп А (H1N1)-09 и сопровождающая его гипертермия влияют на течение и исход беременности, приводя к врожденным аномалиям развития плода и преждевременным родам. Высокий риск осложнений связан с физиологическими изменениями, происходящими в организме женщины во время беременности, к которым относятся изменения в сердечно-сосудистой, дыхательной, и иммунной системах (Кузьмин В.Н., 2010; CDC, 2009).

Группа острых респираторных заболеваний у беременных составляет до 10% инфекционной патологии в структуре всей экстрагенитальной патологии. Следует также отметить, что среди инфекционных заболеваний при беременности респираторные вирусные инфекции занимают одно из первых мест по частоте случаев и не последнее место по числу осложнений и летальных исходов. Значимость проблемы определяется неблагоприятным влиянием респираторной вирусной инфекции на течение беременности, родов, послеродового периода, а также перинатальную заболеваемость.

Несмотря на большое количество публикаций по проблеме высокопатогенного гриппа, влияние гриппа А (H1N1)09 на течение и исходы беременности, состояние плода и новорожденного, эффективность профилактических и лечебных мероприятий остаются до конца не изученными.

Цель исследования: изучить клиническое течение и исходы беременности и родов у женщин при гриппе А (H1N1)09 в зависимости от срока гестации и методов лечения.

Задачи исследования:

1. Выявить факторы риска заболеваемости гриппом А (H1N1)09 у беременных.
2. Изучить течение и исходы беременности и родов у женщин в зависимости от срока гестации при заболевании гриппом А (H1N1)09.
3. Дать оценку состояния плода и физического здоровья новорожденных от матерей, перенесших грипп А (H1N1)09.
4. Провести анализ частоты и структуры осложнений в послеродовом периоде у родильниц, перенесших грипп А (H1N1)09 во время беременности.
5. Оценить влияние противовирусных препаратов, применяемых для профилактики и лечения гриппа, на исходы беременности и родов.

Научная новизна. Выявлены факторы риска высокой восприимчивости гриппа А (H1N1)09 у беременных в Забайкальском крае.

Установлено, что различные (осложненные и неосложненные) формы гриппа А (H1N1)09 у беременных в постэпидемический период повышают риск

таких акушерских и перинатальных осложнений, как угроза прерывания беременности в 11,7 раза, плацентарных нарушений в 11,9 раза, внутриутробной гипоксии плода в 1,6 раза, патологии амниона в виде многоводия в 1,6 раза, гестационной анемии в 2,2 раза, ПОНРП, ВАР плода.

Новыми являются данные об эффективности фармакологической профилактики гриппа А(Н1N1)-2009 у беременных умифеновиром, интерфероном альфа-2b в виде назальных капель и ректальных суппозиторий; а также лечения гриппа А (Н1N1)09 умифеновиром, осельтамивиром, интерфероном альфа-2b в виде суппозиторий.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлены факторы риска высокой восприимчивости гриппа А (Н1N1)09 у матерей, способствующие более неблагоприятному течению и исходов беременности и родов, которыми являются фоновые заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хронические бронхиты), лор-органов (хронические тонзиллиты, хронические гаймориты) и сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония), ИППП в анамнезе (уреамикоплазменная, хламидийная, цитомегаловирусная инфекции), курение, дефицит или избыток массы тела. Определены наиболее эффективные методы фармакологической профилактики и лечения гриппа у беременных противовирусными препаратами – умифеновир, интерферон α -2 β в виде назального спрея и ректальных суппозиторий, осельтамивир. Установленная высокая частота заболевания гриппом А (Н1N1)09 у беременных, увеличение репродуктивных нарушений и потерь после перенесенного гриппа А (Н1N1)09 служит основанием для своевременного начала противовирусной терапии.

Внедрение результатов в практику. Теоретические и практические положения, раскрываемые в диссертации, внедрены в работу ЛПУ города Читы и Забайкальского края, оказывающих помощь беременным и роженицам с гриппом.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 22 печатных работы, из которых 7 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов исследований и их обсуждений, заключения, выводов, содержит 18 таблицы, иллюстрирована 5 рисунками. Указатель литературы включает 143 источника, из которых 60 отечественных и 83 зарубежных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска высокой восприимчивости гриппа А (H1N1)09 у беременных являются фоновые заболевания органов дыхания (бронхиальная астма, хронические бронхиты), лор-органов (хронические тонзиллиты, хронические гаймориты) и сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония), ИППП в анамнезе (уреамикоплазменная, хламидийная, цитомегаловирусная инфекции), курение, дефицит или избыток массы тела.
2. Грипп у беременных существенно повышает риск: угрозы прерывания беременности в 11,7 раза, плацентарных нарушений в 11,9 раз, гестационной анемии в 2,2 раза, внутриутробной гипоксии плода в 1,6 раза, патологии амниона в виде многоводия в 1,6 раза, ПОНРП, ВАР плода.
3. Использование стандартных мер профилактики гриппа (ношение масок, индивидуальные гигиенические мероприятия), а также фармпрофилактики умифеновиром, или интерфероном альфа-2b в виде назальных капель или ректальных суппозиторий, способствуют снижению заболеваемости гриппом А (H1N1)09 беременных в 2 раза, и обеспечивает впоследствии более благоприятное течение инфекционного процесса.
4. Своевременно начатая противовирусная терапия умифеновиром или осельтамивиром, или интерфероном альфа-2b в виде суппозиторий обладает высокой эффективностью при лечении гриппа А (H1N1)09 у беременных, не оказывает тератогенного эффекта, способствует более благоприятному течению беременности, снижению акушерских и перинатальных потерь.

Глава 1. Обзор литературы

Беременность и роды при гриппе А (H1N1)09, эффективность мер профилактики и лечения

1.1. Эпидемиология гриппа А (H1N1)-09

В 2009 году мир столкнулся с пандемией гриппа А (H1N1) - 2009. Случаи инфекции, вызванные вирусом гриппа А (H1N1) - 2009, который легко передается среди людей, были впервые выявлены в США в апреле 2009 года. Анализ заболеваний, зарегистрированных в ходе данной вспышки, показал, что наиболее тяжелые формы заболевания встречаются среди беременных женщин и у младенцев. По своей выраженности заболевание протекает различно - от среднетяжелых до тяжелых форм. Среди неблагоприятных исходов беременности имело место увеличение показателей спонтанных выкидышей и преждевременных родов, особенно среди женщин, имевших осложнения после перенесенного гриппа в виде пневмонии. Эпидемиологические исследования указывают на то, что беременность является отягощающим фактором повышенного риска возникновения осложнений гриппа у матери. Также не исключено, что беременность может увеличить риск возникновения неблагоприятных перинатальных исходов или осложнений при родах (Кузьмин В.Н., 2010).

По сведениям, поступившим в ВОЗ на 4 октября 2009 года, в мире было зарегистрировано более 375 тыс. лабораторно подтвержденных случаев пандемического гриппа А (H1N1) – 2009, в том числе 4100 случаев смерти.

В течение сентября 2009 года одиннадцать стран сообщили о неуклонном росте числа гриппоподобных заболеваний и обращений к врачу по поводу респираторных заболеваний. Это соответствовало той динамике распространения гриппа и респираторных заболеваний, которая обычно наблюдается в это время года. Однако ввиду распространения вирусов гриппа А (H1N1) – 2009 процент позитивных проб, полученных с дозорных баз в период с сентября по октябрь 2009 года, значительно увеличился по сравнению с соответствующим периодом 2008 года (17,5% против 1%) (ВОЗ, 2010).

У подавляющего большинства заболевших гриппом А (H1N1) – 2009 проявляются лишь легкие симптомы заболевания. Большинство смертельных исходов наступило вследствие тяжелой вирусной пневмонии, причем в 50-80% случаев тяжелых заболеваний было зафиксировано наличие таких сопутствующих осложнений, как хронические заболевания легких (включая астму), сердечно-сосудистые заболевания, диабет, а также иммуносупрессии. Кроме того, тяжелое течение и даже случаи смерти наблюдались у беременных женщин (особенно в третьем триместре) и у людей, страдавших ожирением. Почти все случаи госпитализации в отделения интенсивной терапии явились, главным образом, результатом острого респираторного дистресс-синдрома, вызванного вирусной пневмонией (Джошуа А. Мотт, 2009).

Вирус гриппа А (H1N1) – 2009 передается от человека к человеку, является высоко патогенным, по сравнению с сезонным гриппом. Клинические проявления разнообразны и подобны симптомам сезонного гриппа. Поражает главным образом молодое население, в возрасте до 30 лет, у которых имеются сопутствующие хронические заболевания, тучных людей (Vaqué Rafart J., Gil Cuesta J., Brotons Agulló M., 2009; Morikane K., 2009; Schnitzler S.U., Schnitzler P., 2009; Gill J.R., Sheng Z.M., Ely S.F., Guinee D.G., 2010).

По данным ВОЗ (2010), тяжесть данной пандемии наиболее четко проявляется при рассмотрении отдельных возрастных групп и групп риска. По сравнению с сезонным гриппом, пандемия гриппа А (H1N1) - 2009 затронула существенно более молодую возрастную группу 30 - 64 лет (в таких странах, как Грузия, Ирландия, Израиль, Монтенегро, Нидерланды, Португалия и Словакия).

Вирус гриппа А (H1N1) - 2009 в основном поражает здоровых людей, и лиц молодого возраста (в возрастной группе до 25 лет) (Fitzgerald D.A., 2009; Manicassamy B., Medina R.A., Hai R., Tsibane T., 2010; Maritz J., Maree L., Preiser W., 2010; Reichert T., Chowell G., Nishiura H., 2010).

В Греции высокая доля среди заболевших людей имели сопутствующие хронические заболевания органов дыхания, сердечно – сосудистой системы, заболевания почек, печени, а так же нарушение обмена веществ,

иммуносупрессии. К группе высокого риска относились и беременные женщины (CDC, 2010).

Во время пандемии гриппа А (H1N1) - 2009 в Соединенных Штатах Америки среди заболевших преобладали молодые люди, пациенты, у которых имелись хронические заболевания (сердечно-сосудистой системы, дыхательной и нервной систем, сахарный диабет и бронхиальная астма), а также беременные женщины (Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., 2009).

Наиболее распространенными факторами риска в Сингапуре среди госпитализированных взрослых людей были бронхиальная астма и сахарный диабет, для детей фактором риска послужил возраст младше 5 лет и бронхиальная астма (Louie L.K., Acosta M., Winter K., 2009; Cutter J.L., Ang L.W., Lai F.Y. et al., 2010; Ho T.S., Wang S.M., Liu C.C., 2010).

Вирус гриппа А (H1N1) впервые был выявлен весной 2009 года в Северной Америке, и в последующем распространился по всему миру. В течение первых четырех месяцев пандемии смертельные случаи в Соединенных Штатах Америки были связаны с подтвержденным пандемическим вирусным гриппом А (H1N1) - 2009. Проведенные гистологические и иммунологические исследования смертельных случаев показали, что фатальному результату способствовали наличие у больных хронических заболеваний органов дыхания и сопутствующие бактериальные ко-инфекции (CDC, 2010).

Отмечалось быстрое распространение вируса гриппа А (H1N1) – 2009 среди стран мира. Зарегистрировано большое количество случаев тяжелого течения заболевания и смертельных исходов среди здоровых молодых людей и детей. Пандемия гриппа А (H1N1) – 2009 имеет ряд особенностей по сравнению с сезонным гриппом: численность пациентов, нуждающихся в госпитализации, была выше, чем ожидаемая в течение сезонного гриппа. Для сезонного гриппа более характерно распространение заболевания среди детей в возрасте до двух лет и взрослых в возрасте старше 65 лет. В Мексике и Соединенных Штатах процент пациентов, нуждающихся в госпитализации, был особенно высок среди людей в возрасте 30 – 44 лет (CDC, 2009).

Дети в возрастной группе до 5 лет, с различными хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями также включены в группу высокого риска по заболеваемости сезонным и пандемическим гриппом А (H1N1) – 2009 и связанными с ними осложнениями (CDC. MMWR, 2009).

В Соединенных Штатах, в Чикаго был зарегистрирован самый высокий процент заболеваемости среди детей в возрасте 0 – 4 лет, и в возрасте 5 – 14 лет (CDC, 2009).

В Торонто средний возраст детей, заболевших вирусным гриппом А (H1N1) – 2009, составил 6,4 лет. У большей части детей отмечались хронические заболевания. Наибольшее количество осложнений пандемического гриппа А (H1N1) - 2009 наблюдалось у детей, страдающих бронхиальной астмой (O'Riordan S., Barton M., Read S.E. et al., 2010; Allen U., Tran D., 2010).

1.2. Этиология, патогенез и клиника гриппа и его осложнений у беременных

Проблема острых респираторных вирусных инфекций у беременных женщин имеет актуальное не только медицинское, но и социальное значение, так как вирусные инфекции являются одной из основных причин репродуктивных потерь. Особое место среди инфекционных заболеваний беременных занимают грипп и ОРВИ (Шатунова Е.П., Калиматова Д.М., 2012).

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) довольно часто встречаются в период беременности. С этой патологией, которая поражает дыхательные пути, сталкиваются специалисты разного профиля на всех этапах предоставления медицинской помощи беременным (Малый В.П., 2009).

Вирусы гриппа вызывают высокую заболеваемость и смертность во всем мире. Недавнее появление вируса гриппа А (H1N1) - 2009 несет серьезную угрозу здоровью, особенно для беременных женщин, оказывая неблагоприятное воздействие на плод, родильниц, для людей с хроническими заболеваниями, иммунодефицитными состояниями (Poon L.L., Chan K.H., Smith G.J., 2009;

Satpathy H.K., Lindsay M., Kawwass J.F., 2009; Cholewińska G., Higersberger J., Podlasin R., 2010; Al Hajjar S., McIntosh K., 2010).

Наблюдения показывают, что во время вспышек сезонного гриппа и прошлых пандемий гриппа, беременные женщины имели более высокий риск по заболеваемости гриппом и смертельным исходам, связанных с осложнениями гриппозной инфекции (Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., 2009; Girard M.P., Tam J.S., Assossou O.M., 2010).

Термин ОРВИ включает в себя целый ряд острых инфекций вирусной этиологии, поражающих преимущественно верхние отделы респираторного тракта и характеризующихся, как правило, легким и непродолжительным течением и общностью клинических симптомов (гипертермия, насморк, кашель, общее недомогание и др.). Среди всех возбудителей ОРВИ ведущее значение имеют риновирусы и вирусы гриппа, характеризующиеся высокой контагиозностью, связанной с исключительной легкостью распространения инфекции, как воздушно–капельным путем через мелкодисперсный аэрозоль при гриппе, так и контактным (риновирусная инфекция), и обуславливающие тем самым высокую сезонную заболеваемость (Зайцев А.А., 2009).

Острые респираторные вирусные инфекции являются самыми массовыми заболеваниями. Они составляют около 90% всей инфекционной патологии. Острые респираторные вирусные инфекции вызываются представителями различных семейств (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, коронаровирусы, пикорнавирусы, аденовирусы и герпесвирусы). Наиболее значимыми в эпидемическом отношении являются ортомиксовирусы и парамиксовирусы, которые вызывают острые инфекции верхних и нижних отделов респираторного тракта (ларингиты, трахеиты, бронхиты, бронхиолиты и пневмонии). Большинство из них характеризуются тяжелым течением заболевания и высокой контагиозностью (Деева Э.Г., 2008).

Вирусы гриппа – РНК-содержащие вирусы – относятся к семейству Orthomyxoviridae и разделяются на вирусы типов А, В, С. Вирус гриппа имеет сферическую форму и размер 80 – 120 нм. Сердцевина вируса представлена

одноцепочечной отрицательной цепью РНК, состоящей из 8 фрагментов, которые кодируют 11 вирусных белков. Классификация типов вирусов основана на антигенных различиях двух поверхностных гликопротеинов – гемагглютини́на (НА) и нейраминидазы (NA). Согласно этой классификации, вирусы гриппа подразделяются на три типа – вирусы гриппа типа А, типа В и типа С (Киселев О.И., 2003).

Вирусы гриппа избирательно поражают эпителий респираторного тракта. Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вирусы вызывают их дегенеративные изменения, используя хозяйские клетки для построения новых вирусных частиц. Массированный выход зрелых вирионов сопровождается массовой гибелью клеток, что клинически проявляется воспалением верхних дыхательных путей. Патологический воспалительный процесс наиболее выражен в трахее и бронхах, что, естественно, сказывается на функции внешнего дыхания, оксигенации крови и снабжении кислородом органов и тканей. Некроз эпителия и связанное с этим разрушение естественного защитного барьера приводит к тому, что из мест первичной локализации вирус быстро попадает в кровяное русло – стадия вирусемии. Результатом вирусемии являются проникновение возбудителя во внутренние органы и генерализация инфекции (Исаков В.А., 1991).

Вирусные антигены в этот период определяются в крови, селезенке, лимфатических узлах, миндалинах, веществе головного мозга. На этой стадии появляются первые симптомы интоксикации. Токсины вируса гриппа вместе с продуктами распада эпителиальных клеток оказывают токсическое действие на сердечно-сосудистую, нервную (центральная и вегетативная) и другие системы организма, что определяет развитие основных симптомов гриппозной инфекции (Дринеvский В.П., 2003).

С нарушением церебральной гемодинамики и отеком мозговой ткани связано развитие нейротоксического синдрома. Серьезные повреждения дыхательных путей и сосудистого барьера, снижение иммунологической реактивности и фагоцитарной активности нейтрофилов приводят к обострению

различных хронических заболеваний и развитию бактериальных осложнений (Феклисова Л.В., 2003).

В основе поражения различных органов и систем при гриппе ведущую роль играют циркуляторные расстройства. Вирус гриппа оказывает токсическое действие на сосудистую систему, что проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью сосудистых стенок, нарушением капиллярного кровообращения и развитием геморрагического синдрома. Основными симптомами геморрагического синдрома являются носовые кровотечения, кровоизлияния и образование мелких тромбов. Вазоспастическое и иммуносупрессивное действие вируса гриппа в свою очередь определяет возможность присоединения вторичной инфекции, характер местных и общих изменений.

В патогенезе гриппа выделяют пять основных фаз патологического процесса:

- 1) репродукция вируса в клетках дыхательных путей;
- 2) вирусемия, токсические и токсико - аллергические реакции;
- 3) поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо отделе респираторного тракта;
- 4) возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;
- 5) обратное развитие патологического процесса (Киселев О.И., 2003).

Этим фазам соответствуют характерные клинические проявления.

Входными воротами для вируса является эпителий верхних дыхательных путей, где в течение всего инкубационного периода происходят размножение и накопление вируса в количестве, достаточном для того, чтобы заболевание проявилось клинически.

Инкубационный период продолжается от нескольких часов до двух суток. Заболевание начинается остро, с подъема температуры до высоких цифр (38-40 градусов С), отмечаются озноб, головокружение, общая слабость, разбитость, мышечные и суставные боли.

Основу клинической картины составляют интоксикационный и катаральный синдромы (Деева Э.Г., 2008).

Характерные клинические проявления синдрома интоксикации:

- 1) лихорадка продолжительностью от 2 – 3 до пяти дней;
- 2) головная боль;
- 3) боли в мышцах, суставах, глазных яблоках;
- 4) слабость, разбитость, чувство недомогания;
- 5) геморрагические проявления: носовые кровотечения, микрогематурия, мелкие тромбозы, геморрагические высыпания;
- 6) изменения сердечно-сосудистой системы: тахикардия и повышение артериального давления в начале заболевания сменяются брадикардией и гипотонией в период ранней реконвалесценции.

Катаральный синдром является вторым ведущим синдромом при гриппе и, как правило, продолжается дольше, чем симптомы интоксикации, в среднем около 7 – 10 дней. Характерные клинические проявления катарального синдрома:

- 1) першение и сухость задней стенки глотки;
- 2) мучительный сухой кашель при трахеите, сопровождающийся осиплостью голоса;
- 3) ринит со скудными серозно – слизистыми выделениями.

Состояние больной определяется тяжестью заболевания: от легкого (недомогание, субфебрильная температура) до тяжелого и крайне тяжелого гриппа с выраженными симптомами интоксикации и катаральными явлениями, преобладанием в клинической картине высокой степени интоксикации, ведущей к развитию синдрома нейротоксикоза и отека мозга, поражению сердечно-сосудистой системы и развитию инфекционно – токсического шока разной степени тяжести (Деева Э.Г., 2008).

Клинические симптомы вирусного гриппа А (H1N1) - 2009 включают лихорадку, кашель, миалгии, артралгии и ангину (Crum-Cianflone N.F., Blair P.J., Faix D., Arnold J., 2009; Osztoivits J., Balázs C., Fehér J., 2009).

Наличие у беременных сопутствующей соматической патологии, такой как хронический обструктивный бронхит и хроническая обструктивная болезнь легких, сопровождаемые сужением просвета бронхов и нарушением газообмена, и их обострение, способствуют развитию осложнений беременности и перинатальной патологии. Среди общих эффектов имеет значение системное воспаление и наличие оксидативного стресса с повышенной концентрацией цитокинов и активацией клеток воспаления. При этом развивается ДВС-синдром. Все эти процессы приводят к гипоксии плода, метаболическим нарушениям в плаценте, микротромбозам и нарушению микроциркуляции с формированием плацентарной недостаточности. Внутриутробная инфекция у беременных связана со снижением противовирусной и противомикробной защиты (Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., 2007).

Интенсивность и распространенность патологического процесса определяются вирулентностью вирусов и состоянием специфического и неспецифического иммунитета. Одним из основных патоморфологических изменений, которое вызывается вирусом гриппа в инфицированном организме, является иммуносупрессивное действие. Данное действие включает угнетение активности макрофагов (подавление фагоцитоза), моноцитарных фагоцитов (подавление хемотаксиса и фагоцитоза), иммунной системы (развитие аллергических реакций, появление иммунных комплексов), подавление индукции лимфокинов (Деева Э.Г., 2008).

Для нормального течения процесса имплантации и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии состояния локальной иммуносупрессии. Это ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение аллоантигенного плода. Изменение иммунореактивности – показатель имеющегося дисбаланса в общем и репродуктивном здоровье женщины (Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю., 2009).

Важная роль в этиологии неразвивающейся беременности отводится системе цитокинов (Сидельникова В.М., 2005).

Последствия активации системы цитокинов достаточно разнообразны и включают в себя не только формирование противовирусной защиты неспецифического типа, но и стимуляцию тех реакций иммунной системы, которые необходимы для развития специфического гуморального и клеточного иммунитета. Цитокины в значительной степени определяют патогенез инфекционного заболевания, являясь регуляторами отдельных реакций иммунитета. Вклад в противовирусную защиту вносят пораженные инфекцией эпителиальные клетки дыхательных путей и макрофаги (в том числе альвеолярные макрофаги), а затем, при дальнейшем развитии инфекции и генерализации процесса, другие клетки иммунной системы (Сидорова И.С., Шешукова Н.А., 2006; Деева Е.Г., 2008).

Реакция инфицированных клеток, проявляющаяся продукцией провоспалительных и противовирусных лимфокинов приводит к активации неспецифического иммунного ответа и клеток иммунной системы. Что обеспечивает сильный противовирусный ответ организма и препятствует генерализации инфекционного процесса (Ершов Ф.И., 2005).

Установлено влияние цитокинов не только на возникновение воспалительного процесса, но и на межклеточное взаимодействие в эндометрии, процессы инвазии трофобласта (Чистякова Г.Н., Газиева И.И., Ремизова Г.А., 2007).

В результате воздействия антигенов трофобласта на ткани эндометрия происходит дифференцировка Т – хелперов на две субпопуляции: Th1 и Th2. Каждый класс синтезирует определенные цитокины. Класс Th1 синтезирует в основном провоспалительные цитокины. Класс Th2 синтезирует цитокины, которым отводится роль в регуляции процессов гуморального иммунитета, ангиогенеза и гемопоэза (Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2008).

Нормальное течение беременности – результат преобладания в эндометрии Th2 – лимфоцитов, благодаря чему происходит выработка антител, блокирующих распознавание антителами матери антигенов трофобласта, что способствует

нормальному процессу имплантации (Агаджанова А.А., 2003; Гузов И.И., 2003; Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A., 2001).

Сдвиг баланса в сторону класса Th1 приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, избыточному воспалительному процессу, даже при персистенции инфекционного агента. Это влечет за собой нарушения взаимодействия клеток, в результате чего имплантация может стать неполноценной, а глубина инвазии недостаточной или чрезмерной (Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю., 2009).

Токсикоз при гриппе сходен с действием капиллярно–токсического яда, и характеризуется повышением проницаемости и ломкости стенок сосудов различной степени выраженности. В тяжелых случаях могут развиваться геморрагический синдром, кровотечения, кровоизлияния различной локализации, нарушения микроциркуляции, вплоть до развития ДВС–синдрома (Лусс Л.В., 2007).

При нормально протекающей беременности регистрируется синдром системного воспалительного ответа, остающийся компенсированным. Однако при генетических аномалиях, антифосфолипидном синдроме, гипертонической болезни, диабете, метаболическом синдроме, острых вирусных инфекциях и другой экстрагенитальной патологии синдромная воспалительная реакция приобретает генерализованный характер и проявляется тромбофилическим состоянием с возможными последующими осложнениями. Особенно тяжело синдром системного воспалительного ответа протекает при наиболее тяжелых акушерских осложнениях – массивных кровотечениях, сепсисе, гестозе (Серов В.Н., 2004; Гусев Е.Ю., Черешнов В.А., Юрченко Л.Н., 2007).

Тютюнник В.Л. (2002) установил, что у женщин с обострением инфекционных заболеваний при беременности частота развития хронической фетоплацентарной недостаточности составляет 55,2%.

В настоящее время доказана возможность проникновения респираторного вируса через плаценту в разные сроки беременности. Чаще инфицирование происходит гематогенным путем. Установлено, чем продолжительнее виремия у

беременной, тем больше вероятность поражения плода. Патогенное воздействие вирусов гриппа на фетоплацентарную систему при тяжелой форме заболевания может проявляться досрочным прерыванием беременности и рождением маловесных детей, а также эпизодами перинатальной смертности, обусловленной внутриутробным гриппозным поражением плода и последа (Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г., 2002; Черняева А.Л., Заратьянц О.В., Полянко Н.И. с соавт., 2010; Серов В.И. с соавт., 2011).

Перенесенная острая респираторная вирусная инфекция во время беременности может привести к инфицированию новорожденных внутриутробно и их смерти в первые сутки жизни. Это связано с трансплацентарным переходом респираторных вирусов от инфицированной матери к плоду и развитием патологического процесса. Вирусы размножаются более интенсивно в клетках с высоким уровнем метаболизма - в тканях развивающегося эмбриона. Вирусная нуклеиновая кислота, включаясь в состав клеточного генома, приводит к гибели зародыша. Инфицирование плода вирусами может вызвать нарушение функциональных механизмов дифференциации клеток и тканей органов. В таких случаях после рождения у детей обнаруживаются признаки незрелости органов, понижение сопротивляемости к различным инфекционным агентам и жизнеспособности макроорганизма (Куличковская И.В., Ерёмин В.Ф., 2004).

Перенесенная вирусная инфекция неблагоприятно отражается на функциях плаценты, не исключено и патогенное воздействие вируса на созревание ворсинчатого хориона, что очевидно из морфологической характеристики плацент от женщин, перенесших вирусную инфекцию в I триместре беременности (присутствовали явные признаки хронической фетоплацентарной недостаточности с обширными афункциональными зонами, выраженным периваскулярным фиброзом за счет пролиферации гистиоцитов, фибробластов и воспалительной инфильтрации, массивное отложение кристаллической извести в зонах пораженных ворсин хориона). Неблагоприятное воздействие вирусной инфекции на дальнейшее развитие и функционирование плаценты прослеживается из анализа последов от беременных, перенесших грипп в I - II

триместрах, у которых впоследствии развилась фетоплацентарная недостаточность со средними и высокими рисками по гипоксии для плода. В III триместре, независимо от степени тяжести перенесенной инфекции, отмечены явные признаки острых дисциркуляторных нарушений с патологической прибавкой массы плаценты за счет выраженного отека, обширных межворсинчатых гематом, пареза сосудов, тромбозов. При этом воспалительные изменения в структурных элементах последов различной степени выраженности с наличием явных морфологических признаков вирусного поражения не зависели от срока гестации, на котором произошло инфицирование (Фесик Б.А., Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е., 2010).

Вирус гриппа, действуя во время беременности, нарушает процессы ее нормального развития, приводит к нарушениям компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих нормальный рост и развитие плода, а также адаптацию организма женщины к беременности. (Михайлова Е.В., Чехонацкая М.Л., Дубовицкая Н.А., Левин Д.Ю., Каральский С.А., 2011).

Таким образом, вирусы сезонного гриппа оказывают неблагоприятное воздействие на течение беременности в различные периоды ее развития, а также на исход беременности, приводя к серьезным осложнениям, в том числе, и материнской смертности. Одной из причин материнской смертности является осложненное течение гриппозной инфекции, в частности, тяжелые пневмонии. Риск развития осложнений и материнской смертности выше у курящих женщин, а также при наличии у больных муковисцидоза. Особенно тяжело протекает пневмония у беременных, страдающих наркоманией, алкоголизмом, ВИЧ – инфекцией (Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М., 2007).

Большое количество беременных женщин, перенесших вирусный грипп А (H1N1), имели сопутствующую хроническую патологию, в частности, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, ВИЧ, ожирение. Новорожденные, родившиеся от матерей, перенесших грипп А (H1N1), имели

более низкую массу тела по сравнению с новорожденными, родившимися от здоровых матерей (Graves C.R., 2010; Yates L., Pierce M., Stephens S., 2010).

В Бразилии наблюдения показали, что своевременное обращение беременных женщин снизило число осложнений пандемии гриппа А (H1N1) и количество случаев со смертельным исходом (Jimenez M.F., Beitunea P., Salcedo M.P., 2010).

В Мексике было зарегистрировано большое число осложнений вирусного гриппа А (H1N1), в частности пневмонии различной степени тяжести, среди беременных женщин. Также была отмечена высокая перинатальная смертность (Torres-Ramirez A., 2010).

Зарегистрировано 5% смертельных случаев среди беременных женщин в период пандемии гриппа А (H1N1) – 2009 в США, учитывая, что беременные составили 1% от женского населения. Также тяжелое течение заболевания было отмечено у женщин, находящихся в послеродовом периоде (CDC, 2009).

1.3. Особенности течения и исходы беременности при гриппе А (H1N1) – 2009

Во время сезонных эпидемий гриппа беременные женщины являются группой высокого риска для осложнений, связанных с гриппозной инфекцией. Грипп А (H1N1) - 2009 и сопровождающая его гипертермия влияют на течение и исход беременности, приводя к врожденным аномалиям развития плода и преждевременным родам. Высокий риск осложнений связан с физиологическими изменениями, происходящими в организме женщины во время беременности, к которым относятся изменения в сердечно-сосудистой, дыхательной, и иммунной системах (CDC, 2009).

Во время сезонного гриппа и прошлых пандемий беременные находились в повышенном риске по заболеваемости и смертности (Dodds L., McNeil S. A., Fell D. B., 2007; Jamieson D. J., Honein M. A., Rasmussen S. A., 2009; Chang Y. S., van Hal S. J., Spencer P. M., Gosbell I. B., Collett P. W., 2010).

По данным Н. Трифонова (2007), физиологические изменения в организме, происходящие во время беременности, способствуют повышению риска развития

тяжелых осложнений при возникновении респираторного заболевания, независимо от его возбудителя. Во время беременности легочный резерв уменьшается, на 15-25% увеличивается потребность в кислороде, а функциональный остаточный резерв легких снижается. Минутный объем увеличивается на 1,5 литра в 1 минуту. После первых 10 недель беременности увеличиваются частота сердечных сокращений и систолический объем крови. Иммунная реактивность у данной категории женщин снижена. Итак, беременная женщина более подвержена действию респираторных патогенов, в том числе и вирусов, которые определяют развитие ОРВИ.

У беременной гриппозная инфекция может резко снижать резистентность организма, нарушать функции эндокринной и иммунной систем, что способствует активации существующих латентных состояний, а также повышает риск заболевания другими ОРВИ во время беременности и после родов, кроме того, обуславливает высокую послеродовую заболеваемость, в частности пиелонефритом, эндометритом, маститом (Малый В.П., 2009).

Более тяжелое течение болезни констатировано у беременных. Это связано с повышенной восприимчивостью плода и новорожденного к инфекциям. Вирусы (особенно вирус гриппа) вызывает дегенерацию, некроз и метаплазию эпителия, влияют на проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов, нарушают фагоцитоз и хемотаксис, уменьшают мукоцилиарный клиренс, увеличивают бактериальную адгезию и колонизацию патогенными микробами.

Известно, что тяжелые и осложненные формы гриппа и ОРЗ протекают с развитием оксидативного стресса, накоплением продуктов ПОЛ, нарушением равновесия в системе протеолитического контроля. Выявлены транзиторная Т-клеточная иммуносупрессия, снижение функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, дисбаланс в системе интерферонов, сенсibilизация лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам. Это во многом определяет возможность развития бактериальных осложнений, обострения хронических сопутствующих заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы,

затяжного течения инфекции и персистенции респираторных вирусов (Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В., Ерофеева М.К., Водейко Л.П., Смагина А.Н., 2011).

Давно доказан трансплацентарный перенос вирусов. При ОРВИ развивается вирусемия, и вирусы попадают с плазмой крови матери в межворсинчатое пространство, а из него в ворсины хориона и плаценту, которые становятся входными воротами для вируса и непосредственно вовлекаются в инфекционный процесс (Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б., 2005).

Инфекционное заболевание матери оказывает также токсическое воздействие на фетоплацентарный комплекс и нередко приводит к структурным изменениям плаценты с нарушением ее функции. Морфологические изменения, выявленные в тканях плаценты, отражают результат сложной реакции фетоплацентарной системы на патологическое состояние организма (Айламазян Э.К., Полушин Ю.С., Яковлев А.А., 2010).

Осложненное течение беременности часто регистрировалось у женщин с сопутствующей экстрагенитальной патологией, такой как ожирение, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, хронические заболевания почек, иммуносупрессии. При заболевании женщин во 2-й половине беременности, когда они менее стойки к инфекциям, часто возникают такие осложнения, как невынашивание, врожденные аномалии развития плода, а в дальнейшем – высокий показатель смертности детей. Преждевременные роды возникают более чем у 15% беременных (Малый В.П., 2010).

Для развивающегося эмбриона и плода последствия перенесенных ОРВИ и гриппа могут быть неблагоприятны (аномалии развития, множественные стигмы дисэмбриогенеза, смертельные исходы), особенно если женщина перенесла грипп на ранних сроках беременности, в критические периоды развития плода, когда темп метаболических процессов в эмбрионе чрезвычайно велик, а иммунная защита еще не развита (Лобзин Ю.В., Михайленко В.П., Львов Н.И., 2000).

Вирус, который инфицирует мать, вызывает развитие инфекционного процесса в ее организме, вследствие чего могут сформироваться пороки развития,

наступить внутриутробная смерть плода или гибель ребенка после рождения. Что касается роли вируса в формировании эмбриопатий, то сообщается о частой регистрации пороков развития ЦНС при заражении матери гриппом в I триместре беременности (Малый В.П., 2009).

В Соединенных Штатах Америки во время пандемии гриппа А (H1N1)-09 было зарегистрировано увеличение числа акушерских осложнений, увеличение госпитализации и количества смертей среди беременных женщин по сравнению с населением в целом, особенно в течение второго и третьего триместров. Другие страны также указывают на повышенный риск развития тяжелых форм гриппа среди беременных женщин. Беременные относятся к группе повышенного риска в отношении развития осложнений во время пандемии гриппа А (H1N1) - 2009, и чаще нуждаются в госпитализации. Одним из обоснований в необходимости стационарного лечения гриппа при беременности является высокая материнская смертность. Большинство смертей среди беременных женщин были связаны с развитием дыхательной недостаточности в результате тяжелой пневмонии и развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Во время сезонных эпидемий гриппа беременные в большей степени предрасположены к развитию осложнений, причем риск их развития увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации и при наличии хронических заболеваний (Thorner A.R., 2009).

Бурное клиническое течение гриппа у беременных обусловлено их иммунологической толерантностью. Вирусемия приводит к полиорганным нарушениям с развитием септического шока с диффузным альвеолярным повреждением и ДВС-синдромом (Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е., 2010).

1.4. Профилактика и лечение гриппа у беременных

Арсенал средств, используемых для профилактики и облегчения течения гриппозной инфекции, охватывает практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс и включает в себя средства иммунокорректирующей,

патогенетической, симптоматической терапии, вирулицидные и противовирусные этиотропные препараты.

Массовая вакцинация - самая экономичная и эффективная мера, чтобы уменьшить инфекцию и смертность от гриппа (Lu W., Tambyah P.A., 2010).

В качестве превентивной меры для предупреждения заболеваемости гриппом используется ежегодная вакцинация, также использование масок, частое мытье рук, соблюдение правил личной гигиены, этикета кашля, изоляция заболевших. Для лечения гриппа используют ряд противовирусных препаратов: амантадин, занамивир и осельтамивир. С лечебной целью осельтамивир применяют в дозировке 75 мг в сутки в течение 10 дней. Лечение гриппа, вызванного вирусом гриппа А (H1N1) – 2009, должно быть начато в течение 48 часов после установления заболевания (CDC, 2009).

С целью профилактики применяют изоляцию заболевших, соблюдают этикет кашля, личную гигиену, проводят химиопрофилактику противовирусными средствами, к которым относятся осельтамивир и занамивир (Sebastian M.R., Lodha R., Kabra S.K., 2009).

Наиболее эффективная защита от гриппа - вакцинация. В приоритетную группу для вакцинации против вирусного гриппа А(H1N1) – 2009 были включены люди с хроническими заболеваниями, дети в возрасте от 6 месяцев до двух лет, беременные женщины (CDC, 2009; Woo T.M., 2009; Chlibek R., Anca I., Andre F., Bakir M., 2010; Valdespino-Gomez J.L., Garcia-Garcia L., de León-Rosales S.P., 2010).

Согласно рекомендациям ВОЗ (2009), профилактика гриппа А(H1N1) в общем смысле неспецифична и включает те же меры, что и для обычного сезонного гриппа.

- "Этикет кашля" - прикрывать нос и рот салфеткой во время кашля или чихания. После использования выбрасывать салфетку в мусор.
- Частое мытье рук с мылом и водой, особенно после того, как вы чихнули или кашляли.
- Использование спиртосодержащих средств для мытья рук.

- Избегать близкого контакта с больными людьми, объятий, поцелуев и рукопожатий.
- Избегать касаний глаз, носа, рта.
- Ограничение контактов с другими людьми, если у пациента выявлены гриппоподобные проявления, чтобы не заразить их и/или держаться на расстоянии не менее 1 метра от окружающих.
- Немедленное обращение за медпомощью при появлении симптомов гриппа.

Учеными Забайкальского края был разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных» (6. XI. 2009 г.), согласно которому в период эпидемии гриппа профилактика у беременных проводится следующим образом:

- Умифеновир - по 200 мг два раза в неделю в течение 3 недель.
- Интерферон альфа-2b:
- В виде назального спрея - интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 5 - 6 раз в день (разовая доза - 3000 МЕ, суточная - 15000-18000 МЕ) в течение 2 недель (разрешен к применению в течение всего периода беременности).
- Суппозитории - по 150000 МЕ 2 раза в день (суточная доза 300000 МЕ) в течение 5 суток.

Лечение беременных с легкими формами заболевания осуществляется в домашних условиях под наблюдением терапевта и акушера-гинеколога и включает:

- Обильное щелочное питье (при отсутствии отеков).
- Интерферон альфа-2b в суппозиториях - 500000 МЕ 2 раза в день 5 дней.
- Интерферон альфа-2b в виде назального спрея - интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 5 - 6 раз в день (разовая доза - 3000 МЕ, суточная – 15000-18000 МЕ) в течение 2 недель.
- Умифеновир по 200 мг 4 раза в день (каждые 6 часов) 7-10 дней.
- При невозможности принимать противовирусные препараты per os (наличие у беременной явлений токсикоза - тошноты, рвоты) - панавир 0,04% раствор 5,0 мл в/в 2 инъекции через 24 часа.

- Жаропонижающие и болеутоляющие средства (парацетамол, анальгин) - эпизодически, при высокой лихорадке.
- Полоскание ротоглотки 2% раствором натрия гидрокарбоната, 1:5000 раствора фурацилина.
- При насморке - 3% раствор эфедрина гидрохлорида. При трахеите, трахеобронхите - отхаркивающие микстуры, содержащие термопсис, корень алтея по 30 мл 4 раза в день, щелочные ингаляции.
- Десенсибилизирующие средства - димедрол, пипольфен.
- Аскорбиновая кислота по 1 г/сутки - для профилактики геморрагических осложнений.
- При неосложненном течении ОРВИ - антибиотики не назначать (Белокриницкая Т.Е., Ларева Н.В., Пархоменко Ю.В., Шаповалов К.Г. и др., 2009).

Предпочтительными препаратами для профилактики и лечения гриппа А (H1N1) - 2009 являются ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир и занамивир, а также адамантаны – ремантадин и амантадин. В комплексную терапию также включены иммуномодуляторы и противовоспалительные средства (Bearman G.M., Shankaran S., Elam K., 2010; Castillo R., Holland L.E., Boltz D.A., 2010; Nguyen J.T., Hoopes J.D., Le M.H., Smee D.F., 2010).

Уровень госпитализации заболевших гриппом вируса А (H1N1) - 2009 года был значительно выше среди беременных женщин, по сравнению с небеременными. Среди беременных был отмечен положительный эффект излеченности и меньшее число осложнений при терапии осельтамивиром, начатой в течение первых двух дней после начала заболевания. Во всех триместрах беременности наблюдали развитие гриппа А (H1N1) – 2009, протекающего с умеренной и тяжелой степенями тяжести (Creanga A.A., Johnson T.F., Graitcer S.B., 2010; Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A., 2010; Louie J.K., Acosta M., Jamieson D.J., 2010).

К препаратам второго поколения относятся эффективные в отношении вирусов гриппа А и В ингибиторы нейраминидазы: используемый в форме аэрозольного спрея занамибир и применяемый в виде капсул осельтамивир.

Осельтамивир, ингибитор нейраминидазы, активен по отношению ко всем вирусам гриппа. Препарат проникает во все органы и ткани, где происходит размножение вируса. Он подавляет синтез нейраминидазы – вирус не может покинуть клетку-хозяина и погибает. Осельтамивир назначают для профилактики и лечения гриппа. Для лечения гриппа рекомендован прием 1 капсулы (75 мг) осельтамивира 2 раза в сутки в течение 5 дней. Лечение должно начинаться в первые 40 часов после появления симптомов. Прием препарата в первые 12 часов после появления симптомов сокращает продолжительность заболевания более чем на 3 дня по сравнению с приемом через 48 часов (Страчунский Л.С., Козлов С.Н., 2008).

При использовании для профилактики осельтамивир эффективен в отношении вирусов гриппа А и В. После контакта с больным назначение препарата снижает вероятность заболевания на 60–90%; предсезонная профилактика приводит к сходным результатам. В профилактических целях прием осельтамивира следует начинать в первые 2 дня после контакта с инфицированным. Профилактическая доза составляет 1 капсулу (75 мг) и принимается 1 раз в сутки не менее чем 10 дней, в сезон эпидемий – до 6 недель (Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю., 2008).

В России широкое распространение получил препарат умифеновир, принадлежащий к классу индолов, выпускаемый в виде капсул и таблеток. Умифеновир эффективен не только в отношении вируса гриппа А и В, но и в отношении целого ряда возбудителей ОРВИ. На настоящий момент побочных эффектов у препарата не выявлено, он хорошо переносится пациентами (Гендон Ю.З., 2007).

Изучение механизма вирус-специфического действия умифеновира в отношении вируса гриппа показало, что препарат действует на ранние стадии вирусной репродукции. Умифеновир взаимодействует с поверхностным белком

гемагглютинином (НА) вируса гриппа, увеличивая его стабильность к конформационным изменениям, индуцированным низким рН, и как следствие – ингибирует процесс слияния липидной оболочки вируса с мембранами эндосом, приводящий к освобождению вирусного нуклеокапсида и началу транскрипции вирусного генома. Наряду с вируссpezifическим действием умифеновир обладает иммуномодулирующим, интерферониндуцирующим и антиоксидантным действием (Амелина О.В., 2006; Ленева И.А., 2010).

Интерфероны относятся к цитокинам (медиаторам иммунитета) и представлены семейством белков, обладающих широким спектром активности, что позволяет отнести их к полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия. Интерфероны, как факторы, определяющие феномен интерференции (невосприимчивость клетки к повторному заражению вирусом), в отличие от химиопрепаратов обладают комбинированными свойствами: этиотропным и иммуномодулирующим эффектом, что определяет показания для включения интерферонов в комплексную терапию гриппа и сезонных ОРВИ (Дидковский Н.А., Танасова А.Н., Корнеев А.С., 2005).

Согласно принятой в 1980 году номенклатуры интерферонов выделяют: интерфероны I типа, к которым относятся интерферон – альфа (α) – (макрофагальный) и интерферон – бетта (β) – (фибробластный) и интерферон II типа, к которому относится интерферон – гамма (γ) (лимфоцитарный или иммунный). Гены интерферона- α экспрессируются в макрофагах, лимфоидных органах, легких, печени, тканях головного мозга и др. Интерферон- α обладает противовирусной, антипролиферативной, иммуномодулирующей активностью. Интерферон- β синтезируется различными видами клеток, включая фибробласты и макрофаги, обеспечивает противовирусную защиту и активно экспрессируется в ответ на вирусную инфекцию. Интерферон- β является мощным ингибитором Т-супрессоров (Колобухина Л.В., 2003; Зайцев А.А., Синопальников А.И., 2009).

Широкое применение в клинической практике для лечения и профилактики гриппа и других вирусных инфекций имеет отечественный препарат интерферон альфа-2 β в суппозиториях (Лусс Л.В., 2007).

Интерферон альфа-2β в суппозиториях выпускается в виде свечей 150000, 500000, 1000000 и 3000000 МЕ, назначается ректально. Данный препарат хорошо переносится и совместим со всеми лекарственными препаратами, разрешен у новорожденных и недоношенных детей, беременных женщин, взрослых. Интерферон альфа-2β в виде назального спрея представляет собой смесь человеческого рекомбинантного альфа-2-ИФН с поливинилпирролидоном, полиэтиленоксидом и трилоном Б. 1 мл содержит 10000 МЕ. Применяется, как капли в нос. Обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным и противомикробным действием. Разовая доза в каждый носовой ход – 3000 МЕ, суточная доза – 24000 МЕ. После закапывания рекомендуют помассировать крылья носа (Маркова Т.П., Чувиров Г.Н., 2007).

Беременные женщины с подтвержденной или подозреваемой вирусной инфекцией гриппа А (H1N1) - 2009 должны получить противовирусное лечение в течение 5 дней. Схема приема препарата осельтамивир должна быть начата в течение 48 часов после начала заболевания. Беременные женщины, которые находятся в тесном контакте с человеком с подтвержденной или подозреваемой вирусной инфекцией гриппа А (H1N1)- 2009 , должны получить 10-дневный курс химиопрофилактики занамивиром или осельтамивиром (CDC, 2009).

Госпитализация показана больным с тяжёлым и средней тяжести течением инфекции, а в период эпидемии - всем беременным с выраженным синдромом интоксикации. При развитии пневмонии госпитализация беременных обязательна, независимо от тяжести её течения. Беременные с гриппом, у которых выявляются признаки угрозы жизни, и при тяжелых пневмониях должны помещаться в блок интенсивной терапии, персонал которого должен быть специально подготовлен к оказанию квалифицированной помощи: неинвазивной вентиляции легких, искусственной вентиляции легких, умению проводить легочно-сердечную реанимацию, при необходимости - к санационной бронхоскопии. Наблюдение и лечение таких беременных осуществляют совместно врачи-терапевты, реаниматологи и акушеры-гинекологи (Белокриницкая Т.Е., Ларева Н.В., Пархоменко Ю.В., Шаповалов К.Г. и др., 2010).

Таким образом, вирус - специфическая терапия гриппа является важной и достаточно сложной задачей современной медицины. Учитывая мутацию вирусов, влияние целого ряда факторов на иммунную систему человека, увеличение заболеваемости, социально–экономическую значимость, поражение различных возрастных групп населения и развитие тяжелых осложнений, необходим комплексный подход к профилактике и лечению (Маркова Т.П., Чувиров Г.Н., 2007).

Важным аспектом противовирусной терапии и профилактики у беременных является влияние лекарственных препаратов и вакцин на эмбрион, плод и течение беременности. Таким образом, в современной литературе отсутствуют систематизированные сведения о течении беременности и родов в очаге пандемического гриппа А (H1N1). Кроме того, в доступной современной литературе мы не нашли этих сведений для вышеперечисленных противовирусных средств, использованных при гриппе А (H1N1) – 2009, что и послужило предпосылкой к предпринятому исследованию.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Группы наблюдения и этапы исследования

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации, изучено течение беременности, и исходы родов для матери и плода у 504 женщин города Читы, находившихся на диспансерном учете по беременности в ноябре – декабре 2009 года в следующих лечебно – профилактических учреждениях: МУЗ «Городской родильный дом №1», женская консультация №1; МУЗ «Городской родильный дом №2», женская консультация №2; поликлиника Черновского района; МУЗ «Городская поликлиника №1»; МУЗ «Городская поликлиника №10»; МУЗ «Городская поликлиника №11».

Учитывая, что все беременные женщины находились в очаге пандемии и заразились от членов семьи или сослуживцев с подтвержденным гриппом А (H1N1), они были объединены в группу пациенток с гриппом А (H1N1)09. При этом все заболевшие имели сходные симптомы и клинические проявления, и за пределы Забайкальского края в доэпидемический период и в период эпидемии не выезжали. Согласно рекомендациям главного санитарного врача России Г.Г. Онищенко, сказанное выше послужило основанием для постановки диагноза «пандемический грипп», и стало основанием для включения пациенток в группу наблюдения.

Все исследования выполнялись с информированного согласия пациентов и соответствовали этическим принципам, предъявляемым Хельсинской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000).

Формирование групп производилось на основании срока беременности у женщин, заболевших различными (неосложненными и осложненными) формами гриппа H1N1.

Исследование производилось в следующих группах:

1 группа – 126 беременных, заболевших гриппом А (H1N1)09 в I триместре

2 группа – 236 беременных, заболевших гриппом А (H1N1)09 во II триместре

3 группа – 142 беременных, заболевших гриппом А (H1N1) в III триместре

Группу сравнения (4 группа) составили 100 беременных, не заболевших гриппом А (H1N1), состоявших на диспансерном учете в это же время, отобранных сплошным методом и сопоставимых по возрасту и паритету.

Такое деление пациенток позволяет, на наш взгляд, детально изучить роль различных (неосложненных и осложненных) форм гриппа H1N1 в развитии осложнений беременности и родов, отследить течение и исходы беременности и родов.

Анализ полученных результатов проводился на основании анализа медицинской документации беременных женщин, заболевших гриппом, формировались сравниваемые группы пациенток. Формировались группы среди беременных женщин и родильниц, заболевших неосложненными и осложненными формами гриппа H1N1 в различные сроки беременности. В динамике у пациенток изучались особенности течения и исходы беременности, родов, оценивалось влияние различных форм гриппа на внутриутробное состояние плода, физическое здоровье новорожденных, а также изучалось влияние противовирусных препаратов на развитие эмбриона и плода, проводился анализ осложнений в послеродовом периоде. На основании полученных данных были выявлены факторы риска заболеваемости гриппом А (H1N1)09, оценена эффективность проведенных мер по профилактике и лечению гриппа у беременных в условиях пандемии. Определены наиболее эффективные способы профилактики гриппа.

2.2 Методы исследования

Клиническое наблюдение за течением и исходами беременности и родов проводилось на базе МУЗ «Городской родильный дом №1», женская консультация №1; МУЗ «Городской родильный дом №2», женская консультация №2; поликлиника Черновского района, МУЗ «Городская поликлиника №1», МУЗ «Городская поликлиника №10», МУЗ «Городская поликлиника №11».

Обследование беременных проводилось в соответствии со стандартами обследования больных гриппом. На каждую пациентку заполнялась специально разработанная статистическая карта, в которой фиксировалось течение и исходы беременности и родов, осложнения в послеродовом периоде, акушерско-гинекологический анамнез (в том числе наличие генитальных инфекций), имеющиеся экстрагенитальные заболевания, вредные привычки, данные объективного обследования, а также состояние плода и новорожденного.

2.2.1. Клинические методы обследования беременных, рожениц, родильниц

Проводился стандартный опрос с заполнением статистической карты, антропометрическое обследование: измерение роста и массы тела, объективное исследование по органам и системам, специальное акушерское исследование. Сбор анамнестических данных осуществлялся путём опроса пациенток, изучения диспансерных карт беременных (форма № 111), историй родов (форма № 003/у), историй развития новорожденных (форма № 097/у).

Индекс массы тела (ИМТ) в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997) рассчитывался на момент наступления беременности по формуле, предложенной G.Brey (1978):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{длина тела, м})^2}.$$

Нормальным значением считался ИМТ равный 20-25. ИМТ от 25 до 29,9 расценивался как избыточная масса тела, 30-34,9 – ожирение легкой (I) степени, 35-39,9 – ожирение средней (II) степени, более 40 – ожирение тяжелой (III) степени.

Для постановки диагноза использовали следующие критерии.

Критерии угрозы прерывания беременности (МКБ – 10 O20.0):

- жалобы пациентки (тянущие боли внизу живота, пояснице);
- объективных данных (маточный тонус, наличие или отсутствие структурных изменений со стороны шейки матки).

Критерии несостоявшегося выкидыша (МКБ – 10 O02.1):

- жалобы (боли, кровянистые выделения из половых путей);
- влагалищное исследование (несоответствие размеров матки предполагаемому сроку беременности);
- инструментальное исследование (УЗИ)
- лабораторное исследование (снижение уровня ХГЧ в сыворотке крови, высокое содержание АФП);

Критерии самопроизвольного выкидыша (МКБ – 10 O03.4):

- жалобы (боли, кровянистые выделения из половых путей);
- влагалищное исследование (структурные изменения шейки матки);
- ультразвуковое исследование;

Критерии преэклампсии (МКБ – 10 O14):

- критерии артериальной гипертензии во время беременности. Критериями диагностики АГ являются систолическое АД ≥ 140 мм.рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 90 мм.рт.ст.;
- клинически значимая протеинурия. Стандартом является количественное определение белка в суточной порции мочи. Клинически значимая протеинурия во время беременности определена как наличие белка в моче $\geq 0,3$ г/л в суточной пробе либо в двух пробах, взятых с интервалом в 6 часов; при использовании тест-полоски – показатель $\geq$ «1+». Умеренная протеинурия – уровень белка $> 0,3$ г/24 ч или $> 0,3$ г/л, определяемый в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, или значение «1+» по тест-полоске. Выраженная протеинурия – уровень белка > 5 г/24 ч или > 3 г/л в двух порциях мочи, взятой с интервалом в 6 часов, или значение «3+» по тест-полоске.
- клинические проявления преэклампсии:

Со стороны ЦНС (головная боль, фотопсии, парестезии, фибрилляции, судороги), ССС (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, гиповолемия), со стороны мочевыделительной системы (олигурия, анурия, протеинурия), со стороны ЖКТ (боли в эпигастральной области, изжога, тошнота, рвота), со стороны системы крови (тромбоцитопения, нарушение гемостаза, гемолитическая

анемия), со стороны плода (ЗРП, внутриутробная гипоксия, антенатальная гибель плода).

Критерии ПОНРП (МКБ – 10 O45):

- клиническая картина заболевания;
- данные УЗИ (место и площадь отслойки плаценты, размеры и структура ретроплацентарной гематомы);
- изменения гемостаза;

Критерии гипоксии плода (МКБ – 10 O36.3):

- оценка сердечной деятельности плода методом кардиотокографии;
- начальные признаки гипоксии плода:
 - 1) тахикардия (свыше 160 уд./мин.) или умеренная брадикардия (от 120 до 100 уд./мин.);
 - 2) повышение или понижение вариабельности ритма (аритмия), низкоундулирующий тип кривой, кратковременная монотонность ритма;
 - 3) ослабление реакции на функциональные пробы;
 - 4) возникновение поздних децелераций в ответ на сокращение матки;
- выраженные признаки гипоксии:
 - 1) значительная брадикардия (ниже 100 уд./мин);
 - 2) монотонность ритма;
 - 3) отсутствие и парадоксальная реакция на функциональные пробы;
 - 4) поздние децелерации в ответ на сокращение матки;
- Ультразвуковое исследование (плацентометрия).

При исследовании плаценты учитываются: локализация, толщина, наличие патологических изменений (кисты, кальцинаты), расширение межворсинчатого пространства, степень зрелости плаценты.

- ультразвуковая доплерография:

К диагностическим критериям нарушения кровотока в третьем триместре беременности относятся показатели, превышающие нормативные.

К диагностическим критериям нарушения фетоплацентарного кровотока относится значение СДО в артерии пуповины 2,6 и более. Критическими

показателями фетоплацентарного кровотока являются «нулевой» и ретроградный кровоток, диастолические компоненты в артерии пуповины, признаки централизации кровообращения у плода. Значения более 2,6 при доношенном сроке беременности и наличие диастолической выемки считаются критериями патологического изменения КСК. Наличие нулевых или отрицательных значений считается наиболее прогностически неблагоприятным, а состояние плода оценивается как критическое.

Критерии СЗРП (МКБ – 10 О36.5):

- динамическая оценка показателей высоты стояния дна матки и окружности живота с учетом срока беременности, положения плода, количества ОПВ. Отставание ВДМ на 2 см и более по сравнению с нормой (таблица 1) или отсутствие ее прироста за 2 -3 недели;

Таблица 1

Высота дна матки над лоном при нормально развивающейся беременности

Срок беременности (нед)	Высота дна матки (см)	Срок беременности (нед)	Высота дна матки (см)
10 - 11	10	26 - 27	25 - 28
12 - 13	10 - 11	28 - 29	26 - 31
14 - 15	12 - 13	30 - 31	29 - 32
16 - 17	14 - 19	32 - 33	31 - 33
18 - 19	16 - 21	34 - 35	32 - 33
20 - 21	18 - 24	36 - 37	32 - 37
22 - 23	21 - 25	38 - 39	35 - 38
24 - 25	23 - 27	40 - 41	34 - 35

- динамическая ультразвуковая фетометрия (уменьшение фетометрических показателей бипариетального размера головки, окружности живота, длины бедра). Несоответствие на 2 недели и более величины БПР головки плода гестационному сроку, нарушение пропорций между размерами головки и живота.

Критерии маловодия (МКБ – 10 О41.0) и многоводия (МКБ – 10 О40):

- несоответствие ВДМ и ОЖ сроку гестации;
- определение количества околоплодных вод по данным УЗИ и вычисление индекса амниотической жидкости (ИАЖ) при использовании специальных таблиц изменений ИАЖ с гестационным сроком и учетом 5% и 95% процентилей (таблица 2).

Таблица 2

Зависимость ИАЖ от гестационного срока

Гестационный срок (нед)	ИАЖ (мм ³)						
	2,5%	5%	10%	50%	90%	95%	97,5%
28	96	97	101	140	193	199	214
29	93	95	100	137	188	195	208
30	91	94	99	135	183	190	202
31	88	92	98	132	178	185	196
32	86	91	97	130	173	180	189
33	83	90	96	128	168	175	183
34	81	88	95	125	162	170	177
35	78	87	94	123	157	166	171
36	76	85	93	120	152	161	165
37	74	84	92	118	147	156	159
38	71	83	91	116	142	151	153
39	69	81	90	113	137	146	147
40	66	80	89	111	131	141	140
41	64	79	88	109	126	137	134
42	61	77	87	106	121	132	128

Критерии преждевременных родов (МКБ - 10 О60):

- по определению ВОЗ, преждевременными считаются роды, произошедшие на сроке от 22 до 37 недель беременности;

- преждевременные роды, начинающиеся с регулярной родовой деятельности при целом плодном пузыре;
- динамические изменения шейки матки (укорочение и сглаживание)
- преждевременные роды, начинающиеся с излития околоплодных вод при отсутствии родовой деятельности;

Критерии преждевременного разрыва плодных оболочек (МКБ – 10 O42):

- преждевременный разрыв плодных оболочек – нарушение целостности оболочек плода и излитие околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности;
- раннее излитие околоплодных вод – разрыв плодных оболочек и излитие околоплодных вод после начала родов, но до 4 см раскрытия шейки матки;

Критерии первичной слабости родовой деятельности (МКБ – 10 O62.0):

- основные показатели сократительной деятельности матки (возбудимость и тонус матки снижены, схватки редкие, короткие, слабые);
- отсутствие прогрессирующего раскрытия шейки матки;
- отсутствие поступательного движения предлежащей части плода;

Критерии вторичной слабости родовых сил (МКБ – 10 O62.1):

- основные показатели сократительной деятельности матки (схватки редкие, короткие, интенсивность их снижается в периоде раскрытия и изгнания);
- раскрытие маточного зева, поступательные движения предлежащей части плода резко замедляются;

Критерии дискоординированной родовой деятельности (МКБ – 10 O62.4):

- характер родовой деятельности и ее эффективность на основании жалоб (резко болезненные частые схватки, разные по силе и продолжительности);
- наружное и внутреннее акушерское обследование (отсутствие динамики раскрытия шейки матки, предлежащая часть плода длительно остается подвижной или прижатой ко входу в малый таз);
- кардиотокография;

Критерии послеродового эндометрита (МКБ – 10 N71.0):

- физикальное исследование (болезненность и пастозность слегка увеличенной матки, гнойные лохии, экссудация из маточного зева);
- лабораторные исследования (лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево); бактериологическое исследование выделений;
- инструментальное исследование (УЗИ матки);

Критерии тяжести гриппа А (H1N1)09 у беременных:

В клинической картине доминируют синдромы интоксикации и катарально – респираторный:

- лихорадка $> 39^{\circ}\text{C}$;
- острое начало;
- миалгии;
- слабость, недомогание;
- озноб;
- кашель;
- гиперемия слизистой носа и ротоглотки;

Критериями тяжести заболевания является выраженность общего интоксикационного синдрома, нарушение в сфере сознания, гемодинамическая нестабильность, острая дыхательная недостаточность, первичная и вторичная пневмония.

2.2.2. Методика статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Оценка различий количественных показателей между изучаемыми группами при нормальном распределении признаков и большой выборке проведена по параметрическому t-критерию Стьюдента. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовались непараметрический критерий Хи-квадрат (χ^2), при необходимости с применением поправки Йетса на непрерывность, двусторонний точный метод Фишера и t-критерий. Статистически значимыми при сравнении одной пары величин считали различия при значениях $p \leq 0,05$.

Относительный риск воздействия оценивали по отношению шансов (ОШ). ОШ = 1 означало, что риск отсутствует; ОШ > 1 указывало на повышенный риск, а ОШ < 1 — на пониженный риск. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$ (Реброва С.Ю., 2002).

Глава 3. Результаты исследований и их обсуждение

3.1. Медико – социальные аспекты факторов риска

Для решения поставленных задач нами было проведено интервьюирование по специально разработанной анкете и анализ медицинской документации 504 беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях г. Читы и перенесших грипп в период пандемии осенью 2009 года.

Средний возраст беременных, перенесших грипп А (H1N1) и сезонный грипп в I триместре гестации, составил $24,8 \pm 4,3$ года, средний возраст беременных, перенесших грипп во II триместре, составил $25,15 \pm 4,4$ лет ($\chi^2 I = 3,74$, $p\chi^2 I = 0,05$); в III триместре – $25,6 \pm 5,1$ ($\chi^2 I = 0,06$, $\chi^2 II = 2,87$, $p\chi^2 I, II > 0,05$; , в группе сравнения – $25,45 \pm 4,25$ ($\chi^2 II = 8,14$, $p\chi^2 II < 0,05$; $\chi^2 I = 0,74$, $\chi^2 III = 1,27$, $p\chi^2 I, III > 0,05$).

На момент заболевания 25% (126/504) женщин находились в I триместре беременности, 46,8% (236/504, $\chi^2 I = 24,7$, $p\chi^2 I = 0,0001$; $\chi^2 III = 17,08$, $p\chi^2 III = 0,0001$) женщин – во II триместре и 28,2% (142/504, $\chi^2 I = 0,75$, $p\chi^2 I > 0,05$) пациенток в III триместре беременности. Обращает внимание, что большое количество пациенток переболели гриппом в ранние сроки гестации – до 12 недель (25%). В связи с чем данные женщины входят в группу высокого риска по нарушению эмбриогенеза и развития ВПР плода. 46,8% беременных перенесли ОРВИ в сроке от 13 до 27 недель, в период активного процесса плацентации, что может быть причиной развития плацентарной недостаточности.

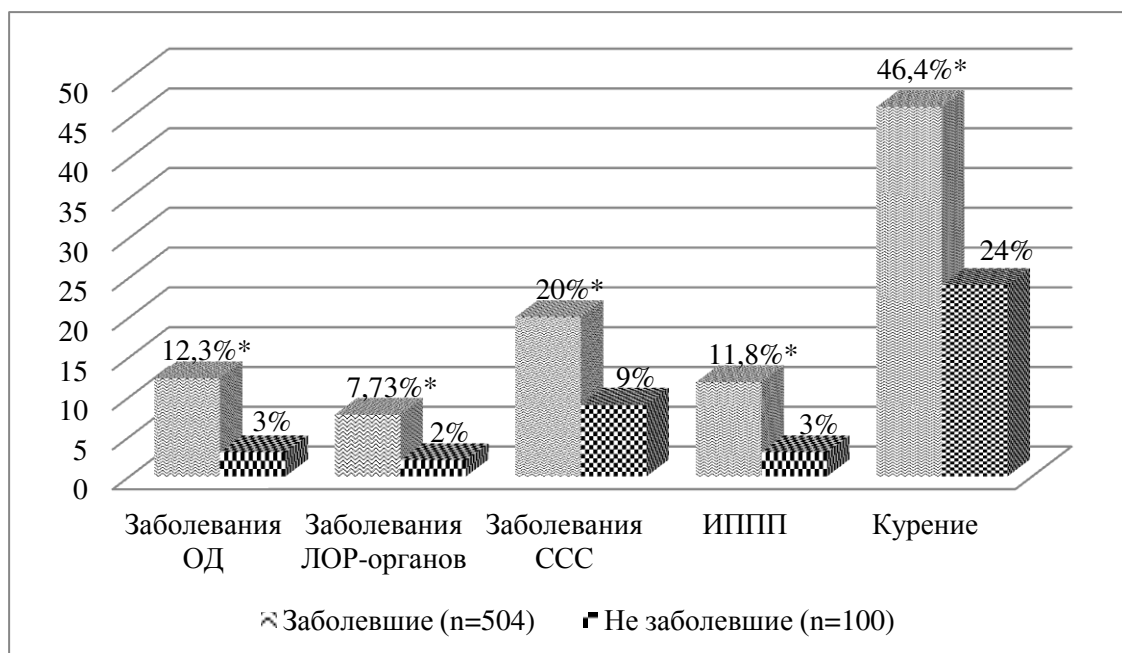
Средний срок гестации при заболевании гриппом в первой группе составил $9,11 \pm 2,45$ недель, во второй – $19,69 \pm 3,6$ недель ($\chi^2 I = 0,08$, $p\chi^2 I > 0,05$), в третьей группе – $34,05 \pm 2,5$ недель ($\chi^2 I = 10,26$, $p\chi^2 I < 0,001$; $\chi^2 II = 13,6$, $p\chi^2 II < 0,0002$).

Первородящие в контрольной группе составили 54% (54/100) и 55,2% (278/504; $\chi^2 = 0,01$; $p\chi^2 > 0,05$) – из числа заболевших, из них в I триместре (1 группа) были 53,2% (67/126), во II триместре (2 группа) – 54,7% (129/236; $\chi^2 I-II = 0,02$; $p\chi^2 > 0,05$), в III триместре (3 группа) – 57,7% (82/142, $\chi^2 I-III = 0,16$; $\chi^2 II-III = 0,10$; все $p\chi^2 > 0,05$). Повторнородящих в группе контроля было 47% (47/100), среди

пациенток с гриппом – 44,8% (226/504; $\chi^2 = 0,06$; $p\chi^2 > 0,05$), из них перенесли грипп в I триместре (1 группа) – 46,8% (59/126), во II триместре (2 группа) – 45,3% (107/236; $\chi^2 \text{ I-II} = 0,03$, $p\chi^2 > 0,05$), в III триместре (3 группа) – 42,3% (60/142, $\chi^2 \text{ I-III} = 0,22$, $\chi^2 \text{ II-III} = 0,13$, $p\chi^2 > 0,05$).

В нашем исследовании из экстрагенитальной патологии у 12,3% заболевших гриппом регистрировались заболевания органов дыхания (62/504; $\chi^2 = 6,42$; поправка Йетса = 5,54, $p\chi^2 = 0,01$; ОШ = 4,7 (95% ДИ 1,5 – 6,7)) (в порядке ранжирования: хронические бронхиты – 77,4% (48/62), бронхиальная астма – 22,6% (14/62)), у 7,73% - заболевания лор-органов (39/504; $\chi^2 = 3,93$, $p\chi^2 = 0,01$, поправка Йетса = 5,54, $p\chi^2 = 0,01$; ОШ = 4 (95% ДИ 1,34 – 5,5)) (в порядке ранжирования: хронические тонзиллиты – 53,8% (21/39), хронические гаймориты – 46,2% (18/39)), у 20% - заболевания сердечно–сосудистой системы (101/504; $\chi^2 = 10,03$; ОШ = 2,5 (95% ДИ 0,97 – 4,4)) (в порядке ранжирования – нейроциркуляторная дистония – 75% (76/101), гипертоническая болезнь – 25% (25/101)), в контрольной группе заболевания органов дыхания составили 3% (3/100; $p\chi^2 = 0,01$) (в порядке ранжирования: хронические бронхиты – 100% (3/3), бронхиальная астма – 0%), лор-органов – 2% (2/100; $p\chi^2 = 0,01$) (хронические тонзиллиты – 1% (1/100), хронические гаймориты – 1% (1/100)) и заболевания сердечно-сосудистой системы – 9% (9/100; $p\chi^2 = 0,02$) (нейроциркуляторная дистония – 55,6% (5/9), гипертоническая болезнь – 44,4% (4/9)).

ИППП в анамнезе были у 11,8% (59/504, $\chi^2 = 5,91$; ОШ = 4,3 (95% ДИ 1,4 – 7,1)) заболевших гриппом, среди которых были выявлены цервициты уреамикоплазменной этиологии – 17% (10/59), хламидийный цервицит – 32% (19/59), цитомегаловирусная инфекция – 25,4% (15/59), и у 3% (3/100) в контроле ($p\chi^2 = 0,02$). Курили 46,4% (234/504, $\chi^2 = 7,72$; ОШ = 2,7 (95% ДИ 1 – 4,1)) женщин основной группы и 24% (24/100) в контрольной ($p\chi^2 = 0,005$) (рис. 1), при этом 38,1% (48/126) курящих беременных, заболевших в I триместре, 52,5% (124/236, $\chi^2 \text{ I} = 2,53$, $p\chi^2 \text{ I} > 0,05$), и 43,7% (62/142, $\chi^2 \text{ I} = 0,36$, $p\chi^2 \text{ I} > 0,05$; $\chi^2 \text{ II} = 0,97$, $p\chi^2 \text{ II} > 0,05$).



*- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)

Рисунок 1. Коморбидные факторы заболеваемости беременных гриппом А (H1N1)09, %

При оценке типов конституции женщин (таблица 3) выявлено, что нормальный индекс массы тела (ИМТ 18,5 – 24,9) до беременности имели 41,9% (211/504, $\chi^2 = 3,90$) заболевших женщин (в контрольной группе - 60%, $p\chi^2 < 0,05$), низкий индекс массы тела (< 18) – 39,1% (197/504, $\chi^2 = 14,01$; ОШ = 1,7 (95% ДИ 0,5 – 3,6)) пациенток (в контроле - 21%, $p\chi^2 = 0,01$), повышенный индекс массы тела (> 25) – 13,1% (66/504, $\chi^2 = 6,56$; ОШ = 2,9 (95% ДИ 0,9 – 3,8)) (в контроле - 8%, $p\chi^2 = 0,01$).

Индекс массы тела у заболевших беременных и не заболевших

	Заболевшие (n=504)		Не заболевшие (n=100)	
	абс.	%	абс.	%
Нормальный ИМТ (18,5 – 24,9)	211	41,9	60	60
	$p\chi^2 < 0,05$			
Низкий ИМТ (<18)	197	39,1	21	21
	$p\chi^2 = 0,01$			
Повышенный ИМТ (>25)	66	13,1	8	8
	$p\chi^2 = 0,01$			

$p\chi^2$ – достоверность различий в группах пациенток, заболевших и не заболевших гриппом

Большое количество пациенток с гриппом в анамнезе имели дефицит (39,1%) или избыток массы тела (13,1%) по сравнению с не заболевшими гриппом (21% и 8% соответственно). Наши данные совпадают с исследованием Dominik Mertz, Tae Hyong Kim, Jennie Johnstone and etc., (2013).

Таким образом, факторами риска высокой восприимчивости беременных к гриппу были курение, фоновые заболевания органов дыхания и лор-органов, сердечно – сосудистой системы и дефицит или избыток массы тела, что усиливало иммунологическую супрессию материнского организма, что согласуется с данными Чарторижской Н. Н (2010), Трифонова Н. И (2007).

3.2. Особенности течения и исходы беременности у женщин, переболевших гриппом А (H1N1)

Различные (осложненные и неосложненные) формы гриппа А (H1N1) влияют на течение беременности, родов и послеродового периода. Нами изучены особенности течения беременности у 504 женщин.

Мы поставили задачу изучить в динамике клиническое течение беременности, выявить частоту осложнений и исходы беременности у

исследуемых женщин, перенесших различные (осложненные и неосложненные) формы гриппа А (H1N1) в определенные гестационные сроки.

После перенесенного гриппа А (H1N1) в I триместре, 3,96% (5/126) женщин прервали беременность абортom на 12 неделях беременности в связи с выявленными ВАР плода (гидроцефалия и аномалия развития конечностей, гастрошизис) (в контроле 0%), у 7,14% (9/126, $\chi^2 = 10,22$, Фишер $p = 0,002$; $p\chi^2 = 0,001$) произошли спонтанные аборты в сроки до 12 недель (в контроле - 0%), у 0,85% (2/236, $\chi^2 = 4,02$, Фишер $p = 0,05$; $p\chi^2 = 0,04$) – самопроизвольные поздние выкидыши (в контроле – 0%) (таблица 4).

Таблица 4

Прерывание беременности у обследованных женщин

Осложнения	Беременные, перенесшие грипп						Группа сравнения	
	I триместр		II триместр		III триместр			
	1 (n=126)		2 (n=236)		3 (n=142)		4 (n=100)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Самопроизвольный выкидыш	9	7,14	2	0,85	0	0	0	0
	$p\chi^2 = 0,001$							
Прерывание беременности по медицинским показаниям (ВАР плода)	5	3,96	0	0	0	0	0	0
	$p\chi^2 = 0,04$							

$p\chi^2$ - достоверность различий в группах пациенток, заболевших гриппом

Таким образом, у женщин, перенесших грипп в I триместре гестации, частота акушерских и перинатальных осложнений, таких как самопроизвольный выкидыш, прерывание беременности по медицинским показаниям, врожденные аномалии развития плода, превышали показатели в группах женщин, переболевших гриппом во II и III триместрах, а также в группе сравнения, что обусловлено вирусным поражением децидуальных клеток, трофобласта и с

тяжелыми острыми дисциркуляторными и воспалительными изменениями в плаценте (Золотухина А.О., 2010).

В проспективное исследование не включены 16 женщин, у которых беременность завершилась самопроизвольным абортom или прерыванием беременности по медицинским показаниям (из первой группы исключено 14, из второй группы – 2 пациенток). Последующая статистическая обработка данных проводилась в когорте 488 беременных, переболевших гриппом А (H1N1)09.

В постэпидемический период (таблица 5) угроза прерывания беременности у женщин в исследуемых группах была выявлена со следующей частотой: после гриппа в I триместре (1 группа) в 94,4% (104/112) наблюдений, во II триместре (2 группа) – в 93,6% (219/234, $\chi^2 = 0,00$, $p\chi^2 I > 0,05$), в III триместре (3 группа) – 40,14% (57/142, $\chi^2 I = 16,6$, $\chi^2 II = 21,98$, $p\chi^{2 I,II} = 0,0001$), в целом составив 77,9% (380/488; ОШ = 11,7 (95% ДИ 2,1 – 7,2)). У беременных, не заболевших гриппом в период пандемии (контрольная группа) угроза невынашивания беременности отмечена значительно реже – в 23% (23/100, $\chi^2 = 28,08$, $p\chi^2 = 0,0001$).

Плацентарные нарушения зарегистрированы среди беременных, перенесших грипп в I триместре, в 87,5% (98/112) случаев, во II триместре – в 81,2% (190/234; $p\chi^2 I > 0,05$; $\chi^2 III = 6,65$, $p\chi^2 III = 0,009$) наблюдений, среди заболевших в III триместре – в 92,96% (132/142; $\chi^2 I = 1,48$, $p\chi^2 I > 0,05$; $\chi^2 II = 6,65$, $p\chi^2 II = 0,009$) случаев, в целом составив 86,1% (420/488; ОШ = 11,9 (95% ДИ 7,3 – 19,5)). В контрольной группе плацентарные нарушения выявлялись в 2,6 раза реже – в 34% (34/100; $\chi^2 = 20,71$, $p\chi^2 = 0,000$).

Преэклампсия в последствии развилась у 5,1% (25/488; ОШ = 1 (95% ДИ 0,4 – 2,7)) беременных, переболевших пандемическим гриппом: среди женщин, перенесших грипп в I триместре – 3,6% (4/112; $\chi^2 II = 0,58$; $p\chi^2 II > 0,05$), во II триместре – 5,6% (13/234; $\chi^2 I = 0,58$, $p\chi^2 I > 0,05$) и в III триместре – 5,6% (8/142; $\chi^2 I = 0,54$, $p\chi^2 I > 0,05$; $\chi^2 II = 0,00$, $p\chi^2 II > 0,05$). В контрольной группе этот показатель не отличался и составил – 5% (5/100; $\chi^2 = 0,00$, $p\chi^2 > 0,05$). Патология амниона в виде маловодия выявлена у 12,3% (60/488, ОШ = 1,2 (95% ДИ -0,6; 2,4)) пациенток с гриппом в анамнезе и у 11% (11/100; $\chi^2 = 0,10$, $p\chi^2 > 0,05$)

беременных контрольной группы. После гриппа в I триместре гестации маловодие диагностировано впоследствии у 4,5% (5/112) беременных, во II триместре – у 16,7% (39/234; $\chi^2 I = 8,20$, $p\chi^2 I = 0,0042$), в III триместре – у 11,27% (16/142; $\chi^2 I = 3,27$, Фишер $p^2 I = 0,05$; $\chi^2 II = 1,56$, $p\chi^2 II > 0,05$). Многоводие развилось у 6,15% (30/488; ОШ = 1,4 (95% ДИ -0,5; 4,1)) пациенток основной группы и у 4% (4/100; $\chi^2 = 36,6$, $p\chi^2 = 0,000$) беременных контрольной группы. После гриппа в I триместре гестации многоводие при дальнейшем наблюдении за течением беременности отмечено в 2,7% (3/112) случаев, во II триместре гестации развилось у 4,7% (11/234; $\chi^2 I = 0,74$, $p\chi^2 I > 0,05$), в III триместре – у 4,22% (6/142; $\chi^2 I = 0,41$, $p\chi^2 I > 0,05$; $\chi^2 II = 0,04$, $p\chi^2 II > 0,05$). Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты зарегистрирована только у беременных с гриппом в анамнезе – 0,82% (4/488; в контроле - 0%), все эти женщины в острый период респираторной инфекции находились во II триместре гестации. Впоследствии у двух женщин преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты произошла на сроке 30 - 31 неделя гестации; у одной пациентки – в 26 – 27 недель беременности с антенатальной гибелью плода; и в одном случае на сроке 35 недель беременности.

Таблица 5

Осложнения беременности у заболевших гриппом женщин и не заболевших

Осложнения	Заболевшие гриппом (n = 488)						Группа контроля (n = 100)		Всего (n = 488)	
	I триместр (n = 112)		II триместр (n = 234)		III триместр (n = 142)					
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Плацентарные нарушения	98	87,5	190	81,2	132	92,96	34	34	420	86,1
	$p\chi^{2\text{ II}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{ III}} = 0,009$		$p\chi^{2\text{ II}} = 0,009$				$p\chi^2 = 0,000$	
Преэклампсия	4	3,6	13	5,6	8	5,6	5	5	25	5,1
	$p\chi^{2\text{ II}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$				$p\chi^2 > 0,05$	
Угроза прерывания беременности	104	94,4	219	93,6	57	40,14	23	23	380	77,9
	$p\chi^{2\text{ II}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{ I,II}} = 0,0001$				$p\chi^2 = 0,0001$	

$p\chi^2$ – достоверность различий в группах пациенток, заболевших и не заболевших гриппом

Хроническая внутриутробная гипоксия плода (таблица 6) зарегистрирована у 29,7% (145/488; ОШ = 1,6 (95% ДИ -0,97; 2,6)) пациенток с гриппом в анамнезе. В контрольной группе данный показатель встречался в 1,4 раза реже и составил 21% (21/100; $\chi^2 = 7,90$, $p\chi^2 = 0,0049$). Среди беременных, перенесших грипп в I триместре, хроническая гипоксия плода отмечалась в 24,1% (27/112) случаев, во II триместре – 36,3% (85/234; $\chi^2_{I} = 3,43$, $p\chi^2_{I} = 0,06$) случаев, в III триместре – 23,24% (33/142; $\chi^2_{I} = 0,02$, $p\chi^2_{I} > 0,05$; $\chi^2_{II} = 3,77$, $p\chi^2_{II} = 0,05$).

Согласно сведениям литературы перенесенный во время беременности грипп может привести к преждевременным родам и рождению детей с низкой массой тела (Афиногенова В.П., Кытько О.В., 2010).

Частота СЗРП у женщин, перенесших грипп во время беременности составила 6,6% (32/488; ОШ = 6 (95% ДИ 0,8 – 44,3)), среди беременных контрольной группы задержка развития плода регистрировалась в 6,6 раза реже – 1% (1/100; $\chi^2 = 4,48$, $p\chi^2 = 0,034$). В группе беременных, перенесших грипп в I

триместре, частота СЗРП составила 3,57% (4/112), во II триместре – 8,1% (19/234; $\chi^2 I = 2,24$, $p\chi^2 I > 0,05$); в III триместре – 6,34% (9/142; $p\chi^{2 I, II} > 0,05$).

Таблица 6

Осложнения	I триместр (n = 112)		II триместр (n = 234)		III триместр (n = 142)		Группа контроля (n = 100)		Всего (n = 488)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ХВУГП	27	24,1	85	36,3	33	23,24	21	21	145	29,7
			$p\chi^2 I = 0,06$		$p\chi^2 II = 0,05$				$p\chi^2 = 0,0049$	
СЗРП	4	3,57	19	8,1	9	6,34	1	1	32	488
			$p\chi^2 I > 0,05$		$p\chi^{2 I, II} > 0,05$				$p\chi^2 = 0,034$	

$p\chi^2$ – достоверность различий в группах пациенток, заболевших и не заболевших гриппом

Частота развития гестационной анемии в целом составила 16,8% (82/488; ОШ = 2,2 (95% ДИ 1,04 – 4,8)), данный показатель среди беременных контрольной группы регистрировался в 2,1 раз реже - 8% (8/100; $\chi^2 = 3,84$, $p\chi^2 = 0,05$). У пациенток первой группы, перенесших грипп в I триместре, гестационная анемия развилась в 4,5% (5/112), во II триместре - в 21,8% (51/234; $\chi^2 I = 12,84$, $p\chi^2 I = 0,0003$; Фишер $p^I = 0,0001$); в III триместре – 16,9% (24/142; $\chi^2 I = 7,74$, $p\chi^2 I = 0,005$; Фишер $p^I = 0,0036$; $\chi^2 II = 0,89$, $p\chi^2 II > 0,05$). Гестационный пиелонефрит был выявлен только у матерей, перенесших грипп во II и III триместрах беременности – 1,7% (4/234) и 4,2% (6/142, $\chi^2 = 2,04$, $p\chi^2 II > 0,05$) соответственно, что в целом составило 2,05% (10/488; ОШ = 1 (95% ДИ 0,2 – 4,5)) (в контрольной группе 2% (2/100), $\chi^2 = 0,00$, $p\chi^2 > 0,05$).

Таким образом, течение беременности у женщин, переболевших гриппом во II и III триместрах гестации, чаще сопровождалось осложнениями, наиболее распространенными из которых были плацентарные нарушения, патология амниона в виде маловодия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и гестационная анемия.

Резюмируя вышесказанное, во время сезонных эпидемий гриппа беременные в большей степени предрасположены к развитию осложнений, причем риск их развития увеличивается при наличии хронических заболеваний. Наши данные совпадают с мнением Creanga A. A., Johnson T. F., Graitcer S. B. (2010). ОРВИ при беременности следует рассматривать как фактор высокого риска по развитию перинатальной патологии.

3.3. Особенности течения и исходов родов, течения послеродового периода у женщин, переболевших гриппом

Роды в срок наступили у 89,8% (438/488) женщин, перенесших грипп, в группе сравнения все роды наступили в сроки в 38–40 недель гестации (100/100; $\chi^2 = 0,48$, $p\chi^2 > 0,05$). При гриппе в I триместре, роды в срок отмечены у 97,3% (109/112) беременных; в группе женщин, переболевших гриппом во II триместре, в 80,8% (189/234; $\chi^{2\text{ I}} = 1,26$, $p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$); при гриппе в III триместре, - в 98,59% (140/142; $\chi^{2\text{ I}} = 0,01$, $p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$; $\chi^{2\text{ II}} = 1,68$, $p\chi^{2\text{ II}} > 0,05$).

Частота кесарева сечения у женщин, перенесших грипп, составила 11,3% (55/488), в группе клинического сравнения – 8% (8/100; $\chi^2 = 12,49$, $p\chi^2 = 0,0004$). После гриппа в I триместре кесаревым сечением родоразрешены 3,6% (4/112) матерей (50% (2/4) – ПОНРП, 25% (1/4) – стойкая первичная слабость родовой деятельности, 25% (1/4) – рубец на матке), во II триместре – 15,8% (37/234; $\chi^{2\text{ I}} = 8,93$, $p\chi^{2\text{ I}} = 0,002$) (преэклампсия – 13,5% (5/37), рубец на матке – 13,5% (5/37), КУТ – 27% (10/37), слабость потуг – 10,8% (4/37), СЗРП – 18,9% (7/37), тазовое предлежание плода – 2,7% (1/37), смешанное ягодичное предлежание плода – 2,7% (1/37), ППП – 5,04% (2/37), ПОНРП – 5,04% (2/37)); в III триместре - 9,86% (14/142; $\chi^{2\text{ I}} = 3,29$, $p\chi^{2\text{ I}} = 0,05$, Фишер $p^{\text{I}} = 0,05$; $\chi^{2\text{ II}} = 2,06$, $p\chi^{2\text{ II}} > 0,05$) (КУТ – 28,6% (4/14), ДРД – 42,9% (6/14), преэклампсия – 14,3% (2/14), ПОНРП – 14,3% (2/14)).

Отмечена повышенная частота преждевременных родов у беременных, перенесших грипп, 2,05% (10/488; в контроле 0%). После гриппа в I триместре роды наступили преждевременно в 0,9% (1/112) наблюдений, во II триместре – в

3,4% (8/234; $p\chi^2 I = 0,001$); в III триместре – в 1,4% (2/142; $p\chi^2 II > 0,05$; $p\chi^2 II = 0,001$) случаев (таблица 7).

Таблица 7

Исходы родов у пациенток, переболевших гриппом, и группы сравнения

	Беременные, перенесшие грипп (n = 488)						Группа сравнения		Всего, перенесших грипп	
	I триместр		II триместр		III триместр					
	1 (n=112)		2 (n=234)		2 (n=142)		4 (n=100)		5 (n=488)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роды в срок	109	97,3	189	80,8	140	98,59	100	100	438	89,8
			$p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{ II}} > 0,05$				$p\chi^2 > 0,05$	
Кесарево сечение	4	3,6	37	15,8	14	9,86	8	8	55	11,3
			$p\chi^{2\text{ I}} = 0,002$		$p\chi^{2\text{ I}} = 0,05$				$p\chi^2 = 0,0004$	
Преждевременные роды	1	0,9	8	3,4	2	1,4	0	0	10	2,05
			$p\chi^{2\text{ I}} = 0,001$		$p\chi^{2\text{ II}} = 0,001$				$p\chi^2 = 0,0000$	

$p\chi^2$ – достоверность различий в группах беременных, перенесших грипп, и не заболевших

У 1,59% (2/112, $\chi^2 = 1,77$) беременных 1 группы на фоне ОРВИ произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с антенатальной гибелью плода, по поводу чего было произведено экстренное кесарево сечение (в контроле 0%).

У беременных (таблица 8), перенесших различные формы гриппа, по сравнению с группой клинического сравнения, роды чаще осложнялись преждевременным излитием околоплодных вод – 8,4% (41/488), в контроле – 25% (25/100; $\chi^2 = 16,72$, $p\chi^2 = 0,0000$). При гриппе в I триместре – 2,7% (3/112) случаев, во II триместре – 11,1% (26/234; $\chi^2 I = 6,10$, $p\chi^2 I = 0,01$, Фишер $p^I = 0,0079$); в III триместре – 8,46% (12/142; $\chi^2 I = 3,36$, $p\chi^2 I > 0,05$; $\chi^2 II = 0,57$, $p\chi^2 II > 0,05$). Частота раннего излития околоплодных вод у пациенток с гриппом в анамнезе составила 8% (39/488) случаев, в контрольной группе данный показатель встречался в 2% (2/100; $\chi^2 = 4,15$, $p\chi^2 = 0,041$). При гриппе в I триместре – 5,4% (6/112) случаев, во II триместре – 5,1% (12/234; $\chi^2 I = 0,01$, $p\chi^2 I > 0,05$), в III триместре – 14,8% (21/142; $\chi^2 I = 4,79$, $p\chi^2 I = 0,028$; $\chi^2 II = 8,47$, $p\chi^2 II = 0,0036$).

Частота развития патологического прелиминарного периода среди беременных, перенесших грипп, в целом составила 0,6% (3/488), данный показатель в контрольной группе встречался в 5 раз чаще – 3% (3/100; $\chi^2 = 4,51$, $p\chi^2 = 0,03$). При гриппе в I триместре – 0,9% (1/112) случаев, во II триместре – 0,4% (1/234; $\chi^{2\text{ I}} = 0,28$, $p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$); в III триместре – 0,7% (1/142; $\chi^{2\text{ I}} = 0,03$, $\chi^{2\text{ II}} = 0,13$, $p\chi^{2\text{ I, II}} > 0,05$). Аномалии родовой деятельности выявлены при гриппе в целом в 15,8% (77/488), в контроле – 7% (7/100; $\chi^2 = 4,13$, $p\chi^2 = 0,042$). Из них слабость родовой деятельности развивалась в 4,7% (23/488, в контроле – 2%, $\chi^2 = 1,4$, $p\chi^2 > 0,05$); слабость потуг – 4,3% (21/488, в контроле – 10%, $\chi^2 = 4,69$, $p\chi^2 = 0,03$); дискоординированная родовая деятельность – 7,1% (35/488, в контроле – 6%, $p\chi^2 > 0,05$). При гриппе в I триместре слабость родовой деятельности регистрировалась в 0,9% (1/112) случаев; во II триместре – 5,98% (14/234; $\chi^{2\text{ I}} = 4,42$, $p\chi^{2\text{ I}} = 0,03$) случаев, в III триместре – 5,6 % (8/142; $\chi^{2\text{ I}} = 3,86$, $p\chi^{2\text{ I}} = 0,05$; $\chi^{2\text{ II}} = 0,02$, $p\chi^{2\text{ II}} > 0,05$); слабость потуг в I триместре – 1,8% (2/112); во II триместре – 3,8% (9/234; $\chi^{2\text{ I}} = 0,99$, $p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$); в III триместре – 7,04% (10/142; $p\chi^{2\text{ I, II}} > 0,05$); дискоординированная родовая деятельность развивалась в I триместре в 11,6% (13/112) случаев; во II триместре – 2,6% (6/234; $\chi^{2\text{ I}} = 10,4$, $p\chi^{2\text{ I}} = 0,0013$); в III триместре – 11,27% (16/142; $\chi^{2\text{ I}} = 0,01$, $p\chi^{2\text{ I}} > 0,05$; $\chi^{2\text{ II}} = 10,61$, $p\chi^{2\text{ II}} = 0,0011$).

Осложнения в родах в сравниваемых группах беременных

Осложнения родов	Беременные, переболевшие гриппом						Группа сравнения		Всего, переболевших гриппом	
	I триместр		II триместр		III триместр					
	1 (n=112)		2 (n=234)		3 (n=142)		4 (n=100)		5 (n=488)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ПИОВ	3	2,4	26	11,02	12	8,46	25	25	41	8,4
	$p\chi^{2\text{I}} = 0,01$		$p\chi^{2\text{II}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{III}} > 0,05$				$p\chi^2 = 0,000$	
РИОВ	6	5,1	12	5,1	21	14,8	2	2	39	8
	$p\chi^{2\text{III}} = 0,028$		$p\chi^{2\text{I}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{II}} = 0,0036$				$p\chi^2 = 0,041$	
Слабость родовой деятельности	1	0,9	14	5,98	8	5,6	2	2	23	4,7
	$p^{\text{III}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{I}} = 0,03$		$p\chi^{2\text{II}} > 0,05$				$p\chi^2 > 0,05$	
Слабость потуг	2	1,8	9	5,8	10	7,04	10	10	21	4,3
			$p\chi^{2\text{I}} > 0,05$		$p\chi^{2\text{I,II}} > 0,05$				$p\chi^2 = 0,0001$	
ДРД	13	11,6	6	2,6	16	11,27	6	6	35	7,1
			$p\chi^{2\text{I}} = 0,0013$		$p\chi^{2\text{II}} = 0,0011$				$p\chi^2 > 0,05$	

$p\chi^2$ – достоверность различий в группах пациенток, заболевших и не заболевших гриппом

Осложнения послеродового периода (таблица 9) у родильниц, переболевших различными формами гриппа, выявлялись в 5 раз чаще, чем в контрольной группе – 5,5% (27/488, в контроле – 1%, $\chi^2 = 3,52$, $p\chi^2 < 0,05$). Среди осложнений частота эндометрита составила 1,8% (9/488, в контроле – 0%), субинволюция матки – 2,05% (10/488, в контроле – 1%, $\chi^2 = 0,48$, $p\chi^2 > 0,05$), гематометра – 1,6% (8/488, в контроле – 0%).

При гриппе в I триместре послеродовый эндометрит развивался в 0,89% (1/112); во II триместре – 0,4% (1/234; $\chi^2 = 0,28$, $p\chi^2 > 0,05$); в III триместре – 4,93% (7/142; $\chi^2 = 3,16$, $p\chi^2 = 0,05$; $\chi^2 = 8,16$, $p\chi^2 = 0,004$); субинволюция матки – в I триместре в 0,89% (1/112) случаев; во II триместре – 0,4% (1/234; $\chi^2 = 0,28$, $p\chi^2 > 0,05$); в III триместре – 5,6% (8/142; $\chi^2 = 3,86$, $p\chi^2 = 0,04$; $\chi^2 = 9,66$, $p\chi^2 = 0,001$); гематометра – в I триместре в 0,89% (1/112) наблюдений, во II триместре – 2,1% (5/234; $\chi^2 = 0,67$, $p\chi^2 > 0,05$); в III триместре – 1,4% (2/142; $\chi^2 > 0,05$).

Осложнения послеродового периода в сравниваемых группах

Осложнения в послеродовом периоде	Беременные, переболевшие гриппом						Группа сравнения		Всего, переболевших гриппом	
	I триместр		II триместр		III триместр					
	1 (n=126)		2 (n=236)		3 (n=142)		4 (n=100)		5 (n=488)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Послеродовый эндометрит	1	0,89	1	0,4	7	4,93	0	0	9	1,8
	$p\chi^{2\text{ III}}=0,05$		$p\chi^{2\text{ I}}>0,05$		$p\chi^{2\text{ II}}=0,004$				$p\chi^2=0,000$	
Субинволюция матки	1	0,89	1	0,4	8	5,6	1	1	10	2,05
	$p\chi^{2\text{ III}}=0,04$		$p\chi^{2\text{ I}}>0,05$		$p\chi^{2\text{ II}}=0,01$				$p\chi^2>0,05$	
Гематометра	1	0,8	5	2,1	2	1,4	0	0	8	1,6
			$p\chi^{2\text{ I}}>0,05$		$p\chi^{2\text{ I, II}}>0,05$				$p\chi^2=0,0000$	

$p\chi^2$ – достоверность различий в группах пациенток, заболевших и не заболевших гриппом

Таким образом, роды и послеродовый период у женщин, перенесших грипп A(H1N1), характеризовались высокой частотой осложнений по сравнению с группой контроля. Наибольшее число осложнений было у женщин, заболевших гриппом в III триместре, среди которых регистрировались эндометриты и субинволюция матки. Наши данные согласуются с мнением Neuzil K. M., Reed G. W., Mitchel E. F., and etc. (1998), Dubar G., Azria E., Tesniere A., and etc. (2010); Siston A. M., Rasmussen S. A., Honein M. A., et al. (2010).

Фактором риска осложнений гриппа является сама беременность, особенно III триместр гестации, так как в этот период активно происходят основные адаптационные процессы: физиологическая иммуносупрессия, изменения в эндокринной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах. По данным Малого В.П. (2009), у беременной гриппозная инфекция может резко снижать резистентность организма, нарушать функции эндокринной и иммунной системы, что способствует активизации существующих латентных состояний, а также

повышает риск заболевания другими ОРВИ во время беременности и после родов и обуславливает высокую послеродовую заболеваемость, в частности эндометритом.

3.4. Анализ эффективности профилактических мероприятий у беременных, в период пандемии гриппа

Нами изучена и оценена эффективность проведенных профилактических мероприятий у беременных, состоявших под наблюдением в ЛПУ г. Читы и перенесших неосложненные и осложненные формы гриппа А(Н1N1) – 2009 в различные гестационные сроки. Учитывая, что все беременные женщины находились в очаге пандемии и заразились от членов семьи или сослуживцев с подтвержденным гриппом А (Н1N1), они были объединены в группу пациенток с пандемическим гриппом. При этом все заболевшие имели сходные симптомы и клинические проявления, и за пределы Забайкальского края в доэпидемический период и в период эпидемии не выезжали, что, согласно рекомендациям главного санитарного врача России Г.А. Онищенко во время визита в г. Читу, послужило основанием для постановки им всем диагноза «Пандемический грипп».

Фармакологическая профилактика гриппа у беременных в период эпидемии включала:

- Умифеновир - 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель; после контакта с источником инфекции – 200 мг 1 раз в день в течение 10 – 14 дней;
- Интерферон альфа-2b:
- Назальный спрей – по 3 капли в каждый носовой ход 5 – 6 раз в день (разовая доза – 3000 ME, суточная – 15 000-18 000 ME) в течение 2 недель (разрешен к применению в течение всего периода беременности);
- Суппозитории – 150 000 ME 2 раза в день (суточная доза – 300 000 ME) в течение 5 суток.

Поскольку 5 женщин из первой группы и 2 пациентки второй группы отказались от профилактики и лечения гриппа противовирусными препаратами, они были исключены из статистической обработки данных.

Среди заболевших беременных маски с профилактической целью носили 67,9% (342/504) женщин. В контрольной группе масками защищались 75% (75/100, $\chi^2 = 0,35$, $p\chi^2 > 0,05$). Беременные женщины контрольной группы, получившие профилактику противовирусными препаратами, составили 81% (81/100) и 72,2% (359/497, $\chi^2 = 0,48$, $p\chi^2 > 0,05$) пациенток с гриппом в анамнезе. Из числа заболевших в I триместре фармакологическую профилактику получили 75,2% (91/121), во II триместре – 86,75% (203/234, $\chi^{2\text{I}} = 20,25$, $p\chi^{2\text{I}} = 0,0001$), в III триместре – 40,85% (58/142, $\chi^{2\text{I}} = 8,64$, $p\chi^{2\text{I}} = 0,003$; $\chi^{2\text{II}} = 17,28$, $p\chi^{2\text{II}} = 0,0001$).

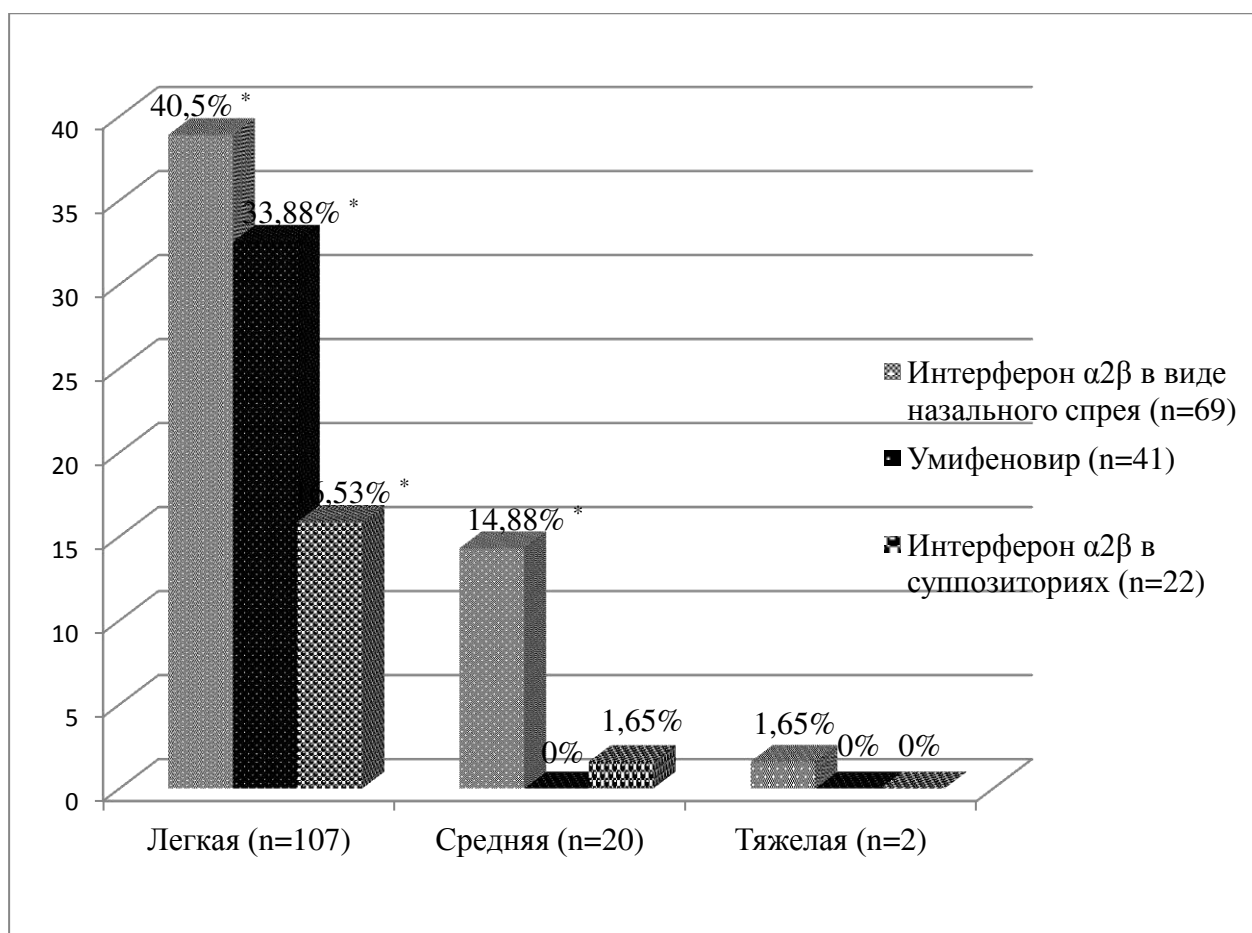
Из числа заболевших с целью профилактики применяли умифеновир 40,24% (200/497) беременных и 33% (33/100, $\chi^2 = 0,83$, $p\chi^2 > 0,05$) в контрольной группе. Среди заболевших в I триместре умифеновир применяли 33,88% (41/121) пациенток, во II триместре – 52,56% (123/234, $\chi^{2\text{I}} = 4,31$, $p\chi^{2\text{I}} = 0,037$), в III триместре – 25,35% (36/142, $\chi^{2\text{I}} = 44,9$, $p\chi^{2\text{I}} = 0,00001$; $\chi^{2\text{II}} = 11,51$, $p\chi^{2\text{II}} = 0,0007$).

16% (16/100) беременных в группе сравнения использовали в качестве профилактики интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий и 18,51% (92/497, $\chi^2 = 0,25$, $p\chi^2 > 0,05$) женщин, переболевших гриппом А (H1N1) и сезонным гриппом. В I триместре применяли интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий 18,18% (22/121) беременных, во II триместре – 23,5% (55/234, $\chi^{2\text{I}} = 24,01$, $p\chi^{2\text{I}} = 0,00001$), в III триместре – 10,56% (15/142, $\chi^{2\text{I}} = 81,0$, $p\chi^{2\text{I}} = 0,0001$; $\chi^{2\text{II}} = 6,91$, $p\chi^{2\text{II}} = 0,0086$).

В контрольной группе 38% (38/100) женщин получали интерферон альфа – 2b в виде назального спрея и 34% (169/497, $\chi^2 = 0,28$, $p\chi^2 > 0,05$) беременных с гриппом в анамнезе. 57,02% (69/121) женщин, перенесших грипп в I триместре, применяли ИФ α_2b в виде назального спрея, во II триместре – 34,19% (80/234, $\chi^{2\text{I}} = 6,68$, $p\chi^{2\text{I}} = 0,0098$), в III триместре – 14,08% (20/142, $\chi^{2\text{I}} = 26,6$, $p\chi^{2\text{I}} = 0,0001$; $\chi^{2\text{II}} = 11,11$, $p\chi^{2\text{II}} = 0,0009$).

В группе сравнения у 19% (19/100, $\chi^2 = 10,32$, $p\chi^2 = 0,001$) женщин противовирусные препараты с профилактической целью не использовались. Среди беременных, переболевших гриппом, у 30,58% (152/497) профилактические мероприятия не проводились; из них в I триместре – 28,93% (35/121), во II триместре – 14,1% (33/234, $\chi^{2\text{ I}} = 7,41$, $p\chi^{2\text{ I}} = 0,006$), в III триместре – 59,2% (84/142, $\chi^{2\text{ I}} = 9,34$, $p\chi^{2\text{ I}} = 0,002$; $\chi^{2\text{ II}} = 41,62$, $p\chi^{2\text{ II}} = 0,0001$).

Все беременные, переболевшие гриппом в I триместре и применявшие умифеновир, переболели гриппом в легкой форме и составили 33,88% (41/121, $\chi^2 = 38,8$, $p\chi^2 = 0,000$) (рис. 2). Ни одна из пациенток, переболевших среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа, не принимала умифеновир. Интерферон альфа- 2b в виде назального спрея использовали 40,5% (49/121, $\chi^2 = 11,35$, $p\chi^{2\text{ сред}} = 0,0008$) беременных, заболевших легкой формой гриппа; 14,88% (18/121, $\chi^2 = 11,87$, $p\chi^{2\text{ тяж}} = 0,0006$) – среднетяжелой формой; 1,65% (2/121, $\chi^2 = 36,72$, $p\chi^{2\text{ легк}} = 0,0000$, Фишер $p = 0,000$) – тяжелой формой гриппа. Интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий применяли 16,53% (20/121, $\chi^2 = 18,58$, $p\chi^{2\text{ тяж}} = 0,0000$) беременных с развившимися легкими формами гриппа; 1,65% (2/121, $\chi^2 = 13,56$, $p\chi^{2\text{ легк}} = 0,0002$, Фишер $p = 0,0001$) – со среднетяжелым течением заболевания; не использовали пациентки с тяжелой формой гриппа.



Примечание: * - достоверные отличия

Рисунок 2. Степень тяжести гриппа у беременных, переболевших гриппом в I триместре, в зависимости от вида профилактики

Таким образом, беременные, у которых при профилактике гриппа А(Н1N1)/09 применяли умифеновир, или интерферон альфа – 2b в виде назального спрея или ректальных суппозиториях, переболели гриппом в легкой форме.

Среди беременных первой группы, переболевших гриппом в легкой форме, наиболее профилактически эффективным препаратом явился умифеновир, что подтверждено исследованием: умифеновир - 33,88% (41/121, $\chi^2_{Гр} = 0,52$, $p\chi^2_{Гр} > 0,05$), интерферон альфа – 2b в виде назального спрея – 40,5% (49/121, $\chi^2^B = 9,57$, $p\chi^2^B = 0,002$) и ректальных суппозиториях - 16,5% (20/121, $\chi^2^A = 5,80$, $p\chi^2^A = 0,016$).

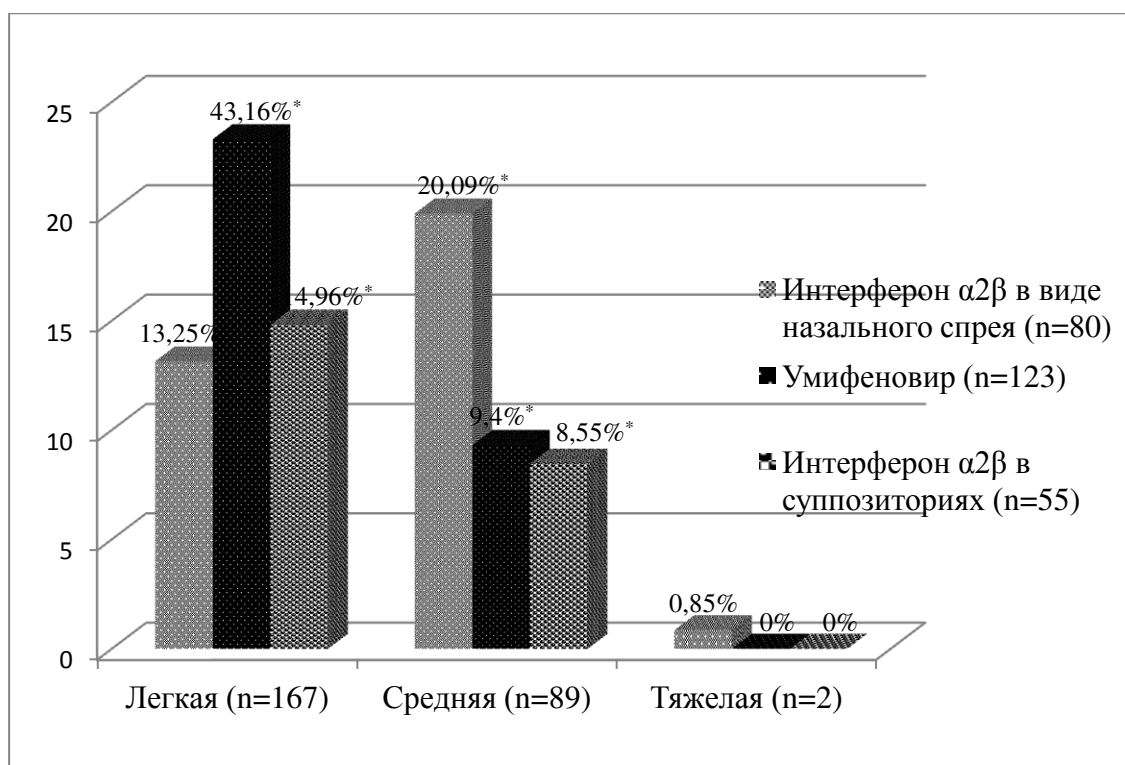
У заболевших гриппом средней степени тяжести следующие показатели: умифеновир - 0% (0/121), интерферон альфа – 2b в виде назального спрея –

14,88% (18/121, $\chi^2_{\text{B}} = 11,87$, $p\chi^2_{\text{B}} = 0,0006$, Фишер $p = 0,0003$), и ректальных суппозиториях - 1,65% (2/121).

У заболевших гриппом тяжелой формы: умифеновир - 0% (0/121), интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях - 0% (0/121) и назального спрея – 1,65% (2/121).

Проведенный нами анализ позволяет сделать вывод, что фармпрофилактика умифеновиром или интерфероном альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях предотвращает впоследствии развитие тяжелых форм гриппа.

Беременные, перенесшие грипп во II триместре и применявшие умифеновир, переболели гриппом в легкой форме и составили 43,16% (101/234, $\chi^2 = 40,91$, $p\chi^{2\text{сред}} = 0,0001$); 9,4% (22/234, $\chi^2 = 21,05$, $p\chi^{2\text{тяж}} = 0,000$) пациенток со среднетяжелыми формами (рис. 3). Ни одна из женщин, переболевших тяжелыми формами гриппа, не применяли умифеновир. Интерферон альфа – 2b в виде назального спрея использовали 13,25% (31/234, $\chi^2 = 2,82$, $p\chi^{2\text{сред}} > 0,05$) беременных, заболевших легкой формой гриппа; 20,09% (47/234, $\chi^2 = 37,7$, $p\chi^{2\text{тяж}} = 0,000$) – среднетяжелой формой; 0,85% (2/234, $\chi^2 = 23,89$, $p\chi^{2\text{легк}} = 0,05$) – тяжелой формой гриппа. Интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях применяли 14,96% (35/234) беременных с развившимися легкими формами гриппа; 8,55% (20/234, $\chi^2 = 3,66$, $p\chi^{2\text{легк}} = 0,05$) – со среднетяжелым течением заболевания; не использовали пациентки с тяжелой формой гриппа.



Примечание: * - достоверные отличия

Рисунок 3. Степень тяжести гриппа у беременных, переболевших гриппом во II триместре, в зависимости от вида профилактики

Таким образом, при использовании фармпрофилактики в виде умифеновира, или интерферона α -2b в виде назального спрея, или ректальных суппозиторий, основная часть пациенток в данной группе переболели гриппом в легкой форме.

Эффективность противовирусных препаратов оценена по степени тяжести развившегося заболевания у беременных второй группы (таблица 10):

Таблица 10

Зависимость противовирусной профилактики и развития степени тяжести гриппа впоследствии у беременных, переболевших гриппом во II триместре

Степень тяжести гриппа	Противовирусные препараты					
	Умифеновир (n = 123)		Интерферон альфа – 2b в виде суппозиторийев (n = 55)		Интерферон альфа – 2b в виде назального спрея (n = 80)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Легкая степень	101	43,16*	35	14,96	31	13,25**
Средняя степень	22	9,4**	20	8,55***	47	20,09
Тяжелая степень	0	0	0	0	2	0,85

*- достоверность отличий относительных значений между умифеновиром и интерфероном альфа – 2b в виде суппозиторийев

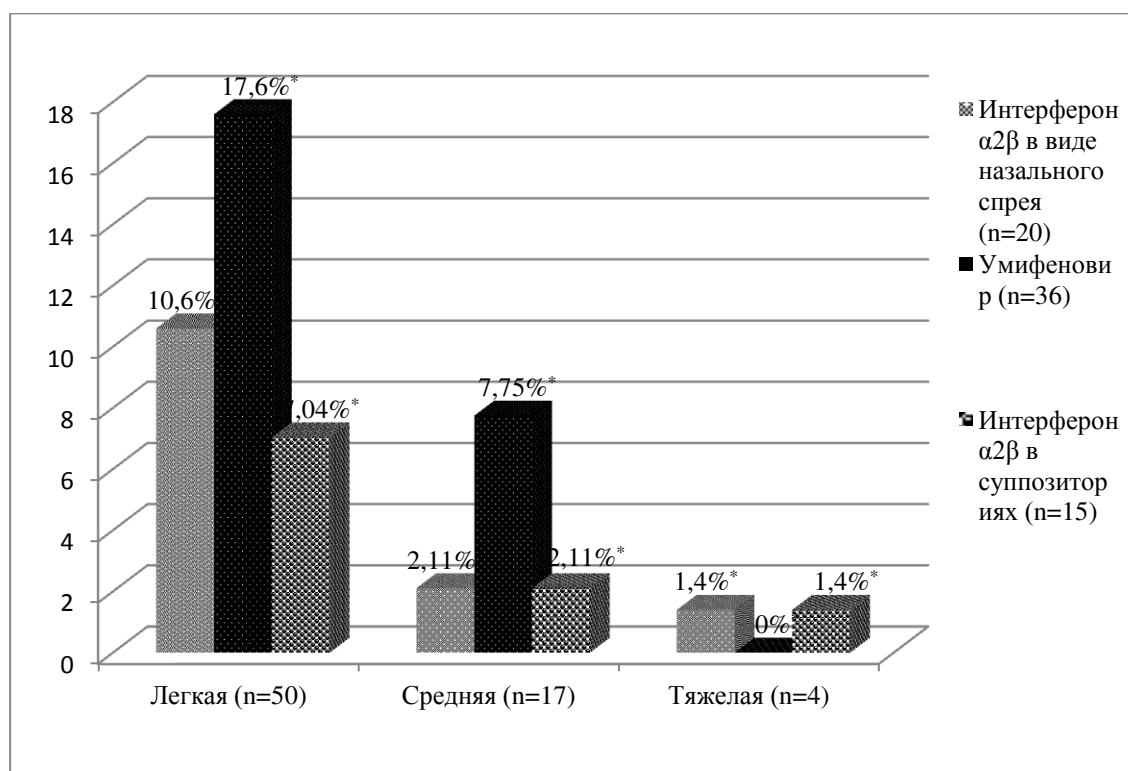
** - достоверность отличий относительных значений между умифеновиром и интерфероном альфа – 2b в виде назального спрея

*** - достоверность отличий относительных значений между интерфероном альфа – 2b в виде суппозиторийев и назального спрея

В результате исследования выяснено: в группе женщин, применявших препараты интерферона альфа – 2b в виде ректальных суппозиторийев или назального спрея для профилактики гриппа, последний протекал в легкой форме.

Беременные, применявшие умифеновир и переболевшие гриппом в III триместре в легкой форме, составили 17,6% (25/142, $\chi^2 = 4,84$, $p\chi^{2\text{сред}} = 0,02$); 7,75% (11/142, $\chi^2 = 10,60$, $p\chi^{2\text{тяж}} = 0,001$) - среди пациенток со среднетяжелыми формами. Ни одна из женщин, переболевших тяжелыми формами гриппа, не применяли умифеновир. Интерферон альфа – 2b в виде назального спрея использовали 10,6% (15/142, $\chi^2 = 0,40$, $p\chi^{2\text{тяж}} = 0,002$, Фишер $p = 0,0016$) беременных, заболевших легкой формой гриппа; 2,11% (3/142, $\chi^2 = 7,54$, $p\chi^{2\text{легк}} = 0,006$, Фишер $p = 0,0049$) – среднетяжелой формой; 1,4% (2/142, $\chi^2 = 0,20$, $p\chi^{2\text{сред}} > 0,05$) – тяжелой формой гриппа. Интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторийев применяли

7,04% (10/142, $\chi^2 = 3,61$, $p\chi^{2\text{сред}} = 0,05$, Фишер $p = 0,05$) беременных с развившимися легкими формами гриппа; 2,11% (3/142, $\chi^2 = 0,20$, $p\chi^{2\text{тяж}} > 0,05$) – со среднетяжелым течением заболевания; 1,4% (2/142, $\chi^2 = 5,12$, $p\chi^{2\text{легк}} = 0,02$, Фишер $p = 0,02$) - с тяжелой формой гриппа (рис. 4).



Примечание: * - достоверные отличия

Рисунок 4. Степень тяжести гриппа у беременных, переболевших гриппом в III триместре, в зависимости от вида профилактики

При динамическом наблюдении беременных, переболевших гриппом в III триместре, при проведении предварительной фармакологической профилактики, показатели распределились следующим образом: легкие формы гриппа - умифеновир - 17,6% (25/142, $\chi^2_{Гр} = 2,19$, $p\chi^2_{Гр} > 0,05$), интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий – 7% (10/142, $\chi^2_A = 5,74$, $p\chi^2_A = 0,01$), интерферон альфа – 2b в виде назального спрея – 10,6% (15/142, $\chi^2_B = 0,92$, $p\chi^2_B > 0,05$); средней степени тяжести – умифеновир - 7,7% (11/142, $\chi^2_{Гр} = 4,36$, $p\chi^2_{Гр} = 0,03$, Фишер $p = 0,03$), интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий – 2,1% (3/142, $\chi^2_A = 4,36$, $p\chi^2_A = 0,03$, Фишер $p = 0,03$), интерферон альфа – 2b в виде назального спрея – 2,1% (3/142); тяжелые формы – умифеновир – 0%, интерферон

альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий – 1,4% (2/142), интерферон альфа – 2b в виде назального спрея – 1,4% (2/142). Резюмируя изложенное, можно сделать вывод, что применение умифеновира или интерферона альфа – 2b в виде назального спрея снижали частоту развития тяжелых форм гриппа.

Таким образом, своевременная профилактика гриппа А(Н1N1)09 и сезонного гриппа снижали вероятность заболеваемости беременных и обуславливали более благоприятное течение и исход инфекционного процесса.

3.5. Анализ эффективности противовирусной терапии у беременных в период пандемии гриппа и влияние препаратов на течение, и исход беременности и родов

В условиях пандемии гриппа – 2009 в Забайкальском крае сотрудниками Читинской государственной медицинской академии и Министерства здравоохранения Забайкальского края, а также врачами Краевой клинической больницы г. Читы был разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных», утвержденный министром здравоохранения Забайкальского края и ректором Читинской государственной медицинской академии 6 ноября 2009 года. Согласно данному протоколу, противовирусная терапия у беременных в период эпидемии гриппа включала:

- Умифеновир по 200 мг 4 раза в день (каждые 6 часов) в течение 7 – 10 дней;
- Интерферон альфа-2b:
- Назальный спрей – по 3 капли в каждый носовой ход 5 – 6 раз в день (разовая доза – 3000 ME, суточная – 15 000-18 000 ME) в течение 2 недель (разрешен к применению в течение всего периода беременности);
- Суппозитории – 150 000 ME 2 раза в день (суточная доза – 300 000 ME) в течение 5 суток.
- Осельтамивир - 1 капсула 75 мг или 75 мг суспензии 2 раза в день 5 дней.

Противовирусная терапия должна быть начата не позднее 48 часов с момента появления первых признаков гриппа, и, не дожидаясь результатов лабораторного тестирования. Терапию продолжают в течение 5 дней (CDC, 2009; Matheson N. J., Harnden A. R., Perera R., Sheikh A., Symmonds-Abrahams M., 2007). Нами были изучены течение и исходы беременности и родов в каждой исследуемой группе в зависимости от типа проводимой противовирусной терапии. В арсенале лекарственных средств применяли препарат умифеновир, интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий, препарат осельтамивир.

С лечебной целью в первой группе пациенток, которые переболели гриппом А (H1N1)09 в течение I триместра беременности, препарат умифеновир использовали в 46,28% (56/121) наблюдений; интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий – 78,51% (95/121) и назального спрея – 95,04% (115/121) женщин; осельтамивир – 11,9% (15/126) беременных.

В группе беременных, получавших терапию умифеновиром (таблица 11), в 96,4% (54/56) случаев роды произошли в срок 38 – 40 недель, в группе заболевших женщин, которые не получали терапию умифеновиром данный показатель составил 76,9% (50/65, $\chi^2=0,71$, $p\chi^2 > 0,05$); случаев самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей не выявлено. У 24,61% (16/65) беременных группы сравнения, использовавших в лечении умифеновир, впоследствии регистрировалась хроническая гипоксия плода, у переболевших женщин, получавших умифеновир в I триместре этот показатель встречался в 4,6 раза реже и составил 5,36% (3/56, $\chi^2 = 6,26$, $p\chi^2 = 0,009$). Частота СЗРП составила 1,78% (1/56) случаев среди пациенток, получавших умифеновир, у женщин, не получавших умифеновир, СЗРП регистрировался в 6 раз чаще – 10,77% (7/65, $\chi^2 = 3,47$, $p\chi^2 = 0,06$).

Течение и исходы беременности у пациенток, получавших в I триместре
умифеновир

Осложнения	Получали умифеновир (n = 56)		Не получали умифеновир (n = 65)	
	абс.	%	абс.	%
Самопроизвольный выкидыш	0	0	9	13,84
Несостоявшийся выкидыш	0	0	1	1,53
ХВУГП	3	5,36	16	24,61
	$p\chi^2 = 0,01$			
СЗРП	1	1,78	7	10,77
	$p\chi^2 = 0,06$			

$p\chi^2$ – достоверность различий относительных показателей в сравниваемых группах беременных

Таким образом, при лечении умифеновиром случаи самопроизвольного и несостоявшегося выкидышей зарегистрированы не были, так же при использовании данного препарата в 6 раз реже регистрировался СЗРП.

Среди пациенток, перенесших пандемический грипп в I триместре беременности и получавших терапию интерфероном альфа – 2b в виде суппозиторий (таблица 12), в 100% (95/95) наблюдений роды произошли в срок 38 – 40 недель, в группе, не получавших интерферон альфа – 2b, – 38,46% (10/26, $\chi^2 = 6,01$, $p\chi^2 = 0,014$); случаев преждевременных родов, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей не были выявлены. У 8,4% (8/95) женщин, получавших интерферон альфа – 2b в виде суппозиторий, регистрировалась хроническая гипоксия плода, а у беременных, не получавших интерферон альфа – 2b в виде суппозиторий, данный показатель встречался в 3,2 раз чаще и составил 26,92% (7/26, $\chi^2 = 4,60$, $p\chi^2 = 0,031$); ЗРП не выявлен (в группе, не получавших интерферон альфа – 2b в виде суппозиторий, 11,54% (3/26)).

Течение и исходы беременности у пациенток, получавших в I триместре
интерферон альфа – 2b в виде суппозитория

Осложнения	Получали интерферон альфа – 2b в виде суппозитория (n = 95)		Не получали интерферон альфа – 2b в виде суппозитория (n = 26)	
	абс.	%	абс.	%
Самопроизвольный выкидыш	0	0	9	34,62
Несостоявшийся выкидыш	0	0	1	3,85
ХВУГП	8	8,4	7	26,92
	$p\chi^2 = 0,031$			
СЗРП	0	0	3	11,54

$p\chi^2$ – достоверность различий относительных показателей в сравниваемых группах беременных

Таким образом, при использовании в лечении интерферона альфа – 2b в виде суппозитория не регистрировались случаи преждевременных родов, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей, также в 3,2 раза реже встречалась хроническая гипоксия плода.

С лечебной целью в первой группе пациенток, переболевших гриппом в I триместре, (таблица 13) использовали осельтамивир в 12,4% (15/121) наблюдений, среди которых в 100% (15/15) случаев роды произошли в срок 38 – 40 недель, в группе заболевших женщин, не получавших осельтамивир, данный показатель не отличался и составил 84,9% (90/106, $\chi^2 = 0,17$, $p\chi^2 > 0,05$); случаев преждевременных родов, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей не выявлено. Хроническая внутриутробная гипоксия плода регистрировалась в 6,67% (1/15) наблюдений, а в группе, не получавших осельтамивир, данный показатель встречался в 3,3 раза чаще – 21,7% (23/106, $\chi^2 = 1,38$, $p\chi^2 = 0,009$).

СЗРП выявлен не был в отличие от группы беременных, не получавших осельтамивир - 2,83%.

Таблица 13

Течение и исходы беременности у пациенток, получавших в I триместре осельтамивир

Осложнения	Получали осельтамивир (n = 15)		Не получали осельтамивир (n = 106)	
	абс.	%	абс.	%
Самопроизвольный выкидыш	0	0	9	8,49
Несостоявшийся выкидыш	0	0	1	0,94
ХВУГП	1	6,67	23	21,7
	$p\chi^2 < 0,009$			
СЗРП	0	0	3	2,83

$p\chi^2$ – достоверность различий относительных показателей в сравниваемых группах беременных

Таким образом, своевременно начатая противовирусная терапия пандемического гриппа 2009 препаратами умифеновир или осельтамивиром, или интерфероном альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий обуславливала более благоприятное течение беременности.

Во второй группе пациенток, которые переболели гриппом А (H1N1) - 2009 в течение II триместра беременности, препарат умифеновир использовали в 74,36% (174/234) наблюдений; интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий – 80,34% (188/234) женщин; интерферон альфа – 2b в виде назального спрея – 70,09% (164/234); препарат осельтамивир – 9,83% (23/234) беременных.

Частота осложнений и исходов беременности и родов на фоне приема умифеновира представлена в таблице 14. В 88,5% (154/174) случаев роды произошли в срок 38 – 40 недель, в группе сравнения данный показатель не

отличался – 78,33% (47/60, $\chi^2 = 0,30$, $p\chi^2 > 0,05$); частота преждевременных родов составила 2,3% (4/174) наблюдений; в группе, не получавших умифеновир, преждевременные роды регистрировались в 6,5 раза чаще - 15% (9/60, $\chi^2 = 11,62$, $p\chi^2 = 0,0007$); при применении умифеновира врожденные аномалии плода не выявлены. Хроническая внутриутробная гипоксия плода отмечалась в 21,84% (38/174) случаев (в группе, не получавших умифеновир, 91,67% (55/60, $\chi^2 = 32,7$, $p\chi^2 = 0,000$). Частота СЗРП составила 6,9% (12/174, $\chi^2 = 3,68$) случаев, в группе, не получавших умифеновир, СЗРП регистрировался в 2,4 раза чаще - 16,67% (10/60, $\chi^2 = 3,97$, $p\chi^2 = 0,046$) (таблица 14).

Таблица 14

Течение и исходы беременности и родов, у пациенток получавших во II триместре умифеновир

Осложнения	Получали умифеновир (n = 174)		Не получали умифеновир (n = 60)	
	абс.	%	абс.	%
Прерывание беременности по медицинским показаниям (ВАР плода)	0	0	2	3,33
Преждевременные роды	4	2,3	9	15
	$p\chi^2 = 0,0007$			
ХВУГП	38	21,84	55	91,67
	$p\chi^2 = 0,000$			
СЗРП	12	6,9	10	16,67
	$p\chi^2 = 0,046$			

$p\chi^2$ – достоверность различий относительных показателей в сравниваемых группах беременных

Назначение умифеновира при лечении гриппа А (H1N1) достоверно снижало частоту преждевременных родов и развития СЗРП. К тому же на фоне лечения не были зарегистрированы перинатальные потери.

Данные статистического исследования осложнений и исходов беременности и родов показывают, что в группах пациенток, получавших в лечении интерферон альфа – 2b в виде суппозиториев, в 97,3% (183/188) наблюдений роды произошли в срок 38 – 40 недель, в группе сравнения данный показатель составил – 82,6% (38/46, $\chi^2 = 0,22$, $p\chi^2 > 0,05$); частота преждевременных родов составила 2,66% (5/188, $\chi^2 = 3,01$) случаев (в группе, не получавших интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториев, 8,7% (4/46, $\chi^2 = 3,26$, $p\chi^2 > 0,05$) (таблица 15). При использовании интерферона альфа – 2b в виде ректальных суппозиториев случаи врожденных аномалий плода не были выявлены. Хроническая гипоксия плода отмечалась в 33,5% (63/188) наблюдений, а в группе, не получавших интерферон альфа – 2b в виде суппозиториев, гипоксия плода регистрировалась в 2,3 раза чаще – 76,09% (35/46, $\chi^2 = 9,65$, $p\chi^2 = 0,0019$); СЗРП составила 5,85% (11/188, $\chi^2 = 11,93$) случаев (в группе, не получавших интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториев, 26,09% (12/46, $\chi^2 = 12,67$, $p\chi^2 = 0,0004$).

Таблица 15

Течение и исходы беременности и родов у пациенток, получавших во II триместре интерферон альфа – 2b в виде суппозиториев

Осложнения	Получали интерферон альфа – 2b в виде суппозиториев (n = 188)		Не получали интерферон альфа – 2b в виде суппозиториев (n = 46)	
	абс.	%	абс.	%
Прерывание беременности по медицинским показаниям (ВАР плода)	0	0	2	4,35
Преждевременные роды	5	2,66	4	8,7
	$p\chi^2 > 0,05$			
ХВУГП	63	33,5	35	76,09
	$p\chi^2 = 0,0019$			
СЗРП	11	5,85	12	26,09
	$p\chi^2 = 0,0004$			

$p\chi^2$ – достоверность различий относительных показателей в сравниваемых группах беременных

Таким образом, при применении в лечении интерферона альфа – 2b в виде суппозиториев отсутствовали перинатальные потери, в том числе достоверно снижалась частота преждевременных родов, а также развитие СЗРП.

При использовании в лечении осельтамивира (таблица 16) статистическая картина данных следующая: у пациенток, получавших терапию осельтамивиром, и женщин, не получавших, роды в срок в 38 – 40 недель составили 95,7% (22/23) и 52,11% (109/211) ($\chi^2 = 3,77$, $p\chi^2 = 0,05$) соответственно; частота преждевременных родов составила 4,35% (1/23) случаев (в группе, не получавших терапию осельтамивиром, 3,79% (8/211, $\chi^2 = 0,02$, $p\chi^2 > 0,05$). В группе, получавших осельтамивир, не были зарегистрированы врожденные аномалии плода. Хроническая внутриутробная гипоксия плода отмечалась в 30,4% (7/23)

случаев (в группе, сравнения, 38,86% (82/211, $\chi^2 = 32,0$, $p\chi^2 = 0,0001$). Частота СЗРП составила 39,1% (9/23), а в группе, не получавших осельтамивир, этот показатель регистрировался в 4,1 раза реже - 9,48% (20/211, $\chi^2 = 10,86$, $p\chi^2 = 0,001$).

Таблица 16

Течение и исходы беременности и родов у пациенток, получавших во II триместре осельтамивир

Осложнения	Получали осельтамивир (n = 23)		Не получали осельтамивир (n=211)	
	абс.	%	абс.	%
Прерывание беременности по медицинским показаниям (ВАР плода)	0	0	2	0,94
Преждевременные роды	1	4,35	8	3,79
	$p\chi^2 = 0,01$			
ХВУГП	7	30,4	82	38,86
	$p\chi^2 = 0,0001$			
СЗРП	9	39,1	20	9,48
	$p\chi^2 = 0,001$			

$p\chi^2$ – достоверность различий относительных показателей в сравниваемых группах беременных

При использовании в лечении осельтамивира не были зарегистрированы врожденные аномалии плода. Однако, данный противовирусный препарат был назначен небольшой группе пациенток (23 женщины), в связи с чем оценить течение и исходы беременности и родов при его применении не представилось возможным.

В третьей группе пациенток, перенесших грипп А (H1N1) – 2009 в III триместре беременности, умифеновир использовали в 65,5% (93/142) наблюдений; интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториев – 59,9%

(85/142) женщин и назального спрея – 66,9% (95/142); осельтамивир у 4,2% (6/142) беременных.

В данной группе пациенток частота осложнений и исходов беременности и родов на фоне приема умифеновира представлена в таблице 17. У 100% (93/93) пациенток роды произошли в срок 38 – 40 недель, в группе заболевших женщин, которые не получали умифеновир, данный показатель не отличался – 95,9% (47/49, $\chi^2 = 0,03$, $p\chi^2 > 0,05$); случаи преждевременных родов не выявлены. Хроническая внутриутробная гипоксия плода регистрировалась у 63,4% (59/93) матерей (в группе, не получавших умифеновир, 46,9% (23/49, $\chi^2 = 0,99$, $p\chi^2 > 0,05$). СЗРП диагностировали у 5,38% (5/93, $\chi^2 = 3,74$) беременных, в группе, не получавших умифеновир, СЗРП встречалась в 3 раза чаще – 16,3% (8/49, $p\chi^2 = 0,05$, Фишер $p = 0,05$).

Таблица 17

Осложнения и исходы беременности и родов у пациенток, получавших в III триместре умифеновир

Осложнения	Получали умифеновир (n = 93)		Не получали умифеновир (n=49)	
	абс.	%	абс.	%
Преждевременные роды	0	0	2	4,08
ХВУГП	59	63,4	23	46,9
	$p\chi^2 > 0,05$			
СЗРП	5	5,38	8	16,3
	$p\chi^2 = 0,05$			

$p\chi^2$ – достоверность различий относительных показателей в сравниваемых группах беременных

Данные статистического исследования (таблица 18) осложнений и исходов беременности и родов показывают, что в группе беременных, получавших в лечении интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий, в 100% (85/85) наблюдений роды произошли в срок 38 – 40 недель и в сравнении с группой заболевших женщин, которые не получали интерферон альфа – 2b в виде

ректальных суппозиториях – 96,49% (55/57) – отличий не выявлено ($\chi^2 = 0,02$, $p\chi^2 > 0,05$); случаи преждевременных родов не выявлены. Хроническая гипоксия плода отмечалась в 50,6% (43/85) наблюдений, в группе, не получавших интерферон альфа- 2b в виде ректальных суппозиториях, 36,8% (21/57, $\chi^2 = 1,01$, $p\chi^2 > 0,05$), что достоверно не значимо; СЗРП регистрировалась у 8,2% (7/85, $\chi^2 = 0,06$) матерей, в группе, не получавших интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях, 7,02% (4/57, $\chi^2 = 0,06$, $p\chi^2 > 0,05$) – отличий не выявлено.

Таблица 18

Осложнения и исходы беременности и родов у пациенток, получавших в III триместре интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях

Осложнения	Получали интерферон альфа – 2b в виде суппозиториях (n=85)		Не получали интерферон альфа – 2b в виде суппозиториях (n=57)	
	абс.	%	абс.	%
Преждевременные роды	0	0	2	3,5
ХВУГП	43	50,6	21	36,8
	$p\chi^2 > 0,05$			
СЗРП	7	8,2	4	7,02
	$p\chi^2 > 0,05$			

$p\chi^2$ – достоверность различий относительных показателей в сравниваемых группах беременных

Таким образом, при использовании умифеновира или интерферона альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях в III триместре случаи преждевременных родов не были выявлены, также при назначении умифеновира достоверно реже регистрировался СЗРП.

По данным Шатуновой Е. П., Калиматовой Д. М. (2012), тяжелое течение ОРВИ у беременных женщин, поздняя обращаемость за медицинской помощью, отсутствие специфической профилактики приводит к большей частоте осложнений гестации, преждевременных родов.

Ранняя диагностика и своевременное лечение гриппа у беременных снижает частоту неблагоприятных исходов беременности и родов (Creanga A.A., Kamimoto L., 2011).

Своевременно начатая противовирусная терапия осельтамивиром позволила снизить частоту осложнений пандемии – 2009 у беременных женщин (CDC, 2010), что продемонстрировано и в нашем исследовании. При использовании осельтамивира в I триместре случаи преждевременных родов, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей не были выявлены, что согласуется с данными Saito S., Minakami H., Unno N. (2013). Также не отмечалось развития СЗРП. Реже регистрировалась ХВУГП.

По данным Осидак Л. В., Еропкина М. Ю., Ерофеева М. К. (2009), признанными средствами укрепления неспецифической резистентности являются препараты рекомбинантного интерферона (α -ИФН) — суппозитории. Так, у беременных, получавших интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториев, не регистрировались случаи преждевременных родов, самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей, также в 3,2 раза реже встречалась ХВУГП. В группе, получавших препарат во II триместре, отсутствовали перинатальные потери, в том числе снижалась частота преждевременных родов и развития СЗРП. У женщин, получавших интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториев, отсутствовали случаи преждевременных родов.

Сочетанное применение препаратов этиотропного и иммунокорригирующего действия в ранние сроки болезни позволяет получить максимальный клинический эффект (Осидак Л.В., Еропкин М. Ю., Ерофеева М. К., 2009).

3.6. Тератогенное влияние противовирусных препаратов на развитие эмбриона и плода

Важным аспектом применения лекарственных средств у беременных является их влияние на эмбрион и плод. У 1,39% (7/504) беременных,

отказавшихся от профилактики и лечения гриппа противовирусными препаратами, впоследствии были выявлены аномалии развития плодов ($p < 0,05$). У троих беременных (3/504, 0,59%), перенесших грипп A(H1N1)/09 на 5 – 6 неделях гестации, при скрининге в 12 недель диагностированы гастрошизис (1/5), гидроцефалия и аномалия конечностей (2/5); у двух женщин (2/504, 0,39%), переболевших гриппом на 7 – 8-й недели гестации, в 19 – 20 недель обнаружены множественные сходные пороки развития: умеренная гидроцефалия, аномалии лицевого черепа, менингомиелоцеле, косолапость; у 0,39% (2/504) беременность была прервана в 20 – 21 неделю в связи с обнаруженными врожденными аномалиями плода (гидроцефалия и аномалия развития конечностей, гастрошизис).

Профилактика гриппа умифеновиром была проведена у 40,2% (200/497) из числа заболевших гриппом и у 33% (33/100) среди не заболевших гриппом ($\chi^2 = 32,6$, $p_{\chi^2} = 0,05$). Ни у одной беременной (233/597), получавшей профилактику гриппа умифеновиром, аномалий развития плодов не выявлено. У женщин, планировавших деторождение, перинатальные потери при гриппе были обусловлены абортами (0,59%, 3/504) и поздними прерываниями беременности (0,39%, 2/504) по медицинским показаниям в связи с аномалиями развития плодов, самопроизвольными выкидышами в первом (1,79%, 9/504) и втором (0,4%, 2/504) триместрах гестации, внутриутробной гибелью плода (0,59%, 3/504) (рис. 5).



Рисунок 5. Перинатальные потери, %

У детей от матерей с гриппом в 84% (423/488) были нарушения адаптации в раннем неонатальном периоде (в группе сравнения 7%, $\chi^2 = 62,45$, $p\chi^2 = 0,000$), у 15,4% (75/488) - врожденная пневмония (в группе сравнения 14,3% (1/100, $\chi^2 = 12,85$, $p\chi^2 = 0,0003$; ОШ = 18 95% ДИ 2,5 – 121,5), у 81,6% (398/488) - церебральная ишемия (в группе сравнения 3%, $\chi^2 = 67,55$, $p\chi^2 = 0,0000$; ОШ = 91,6 95% ДИ 29,1 – 154,1), у 15% (75/488) - гипербилирубинемия (в группе сравнения 1%, $\chi^2 = 12,85$, $p\chi^2 = 0,0003$), у 35,7% (174/488) - вегетовисцеральный синдром (в группе сравнения 1%, $\chi^2 = 31,72$, $p\chi^2 = 0,000$; ОШ = 55 95% ДИ 7,69 – 74,3), по 7,2% (35/488) младенцев имели РДС, геморрагический синдром и судорожный синдром (в группе сравнения 0%; ОШ = 7 95% ДИ 0,99 – 49,8; 1% ($\chi^2 = 5,06$, $p\chi^2 = 0,024$; ОШ = 7 95% ДИ 0,99 – 49,8) и 1% ($\chi^2 = 5,06$, $p\chi^2 = 0,024$; ОШ = 7 95% ДИ 0,99 – 49,8) соответственно.

В своем исследовании Saito S., Minakami H., Nakai A., Unno N. (2013) указывали на отсутствие влияния на развитие плода при использовании в лечении осельтамивира, что согласуется и с нашими данными.

Также Abdool S. Jassen., Ri – Hua Xie., Deshayne B. Fell and etc. (2013) не выявили неблагоприятного влияния осельтамивира на развитие плода.

Таким образом, своевременно начатая комплексная фармакологическая профилактика пандемического гриппа А(Н1N1) – 2009 снижает частоту перинатальных потерь.

Заключение

В 2009 году мир столкнулся с пандемией гриппа, вызванной вирусом А(Н1N1). По своей выраженности заболевание протекает различно – от среднетяжелых до тяжелых форм. Сведения литературы о влиянии данного штамма гриппа на беременность крайне скудны и не содержат рекомендаций о фармакологической профилактике инфекции в период пандемии.

При зарегистрированных ранее эпидемиях и пандемиях гриппа среди беременных отмечена более высокая заболеваемость и смертность в сравнении с остальной популяцией женского населения.

Исследования показали, что средний возраст беременных, перенесших грипп А(Н1N1) и сезонный грипп в I триместре гестации, составил $24,8 \pm 4,3$ года, средний возраст беременных, перенесших грипп во II триместре, составил $25,15 \pm 4,4$ лет; в III триместре – $25,6 \pm 5,1$, в группе сравнения – $25,45 \pm 4,25$.

По данным ряда зарубежных авторов риск развития осложнений увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации и при наличии хронических заболеваний (Dodds L., McNeil S.A., Fell D.B., 2007; Fridman D., Kuzbari O., Minkoff H., 2009; Mangtani P., Mak T.K., Pfeifer D., 2009; Torres-Ramirez A, 2010). Однако, наше исследование показало, что большее количество женщин перенесли пандемический грипп во II триместре. На момент заболевания 25% (126/504) женщин находились в I триместре беременности, 46,8% (236/504, $p\chi^2 = 0,05$) женщин – во II триместре и 28,2% (142/504) пациенток в III триместре беременности.

Средний срок гестации при заболевании гриппом в первой группе составил $9,11 \pm 2,45$ недель, во второй – $19,69 \pm 3,6$ недель, в третьей группе – $34,05 \pm 2,5$ недель.

Из экстрагенитальной патологии заболевания органов дыхания и лор-органов повышают риск развития гриппа в 4,7 раза. В порядке ранжирования хронические бронхиты, хронический тонзиллит, хронический гайморит, бронхиальная астма. Также факторами риска явились заболевания сердечно-сосудистой системы (нейро-циркуляторная дистония, гипертоническая болезнь).

Связь сопутствующей патологии с развитием гриппа и ОРВИ у беременных отмечают также ряд исследователей. Так, Jain S., Kamimoto L., Bramley A. M. (2009) отметили высокую заболеваемость пандемическим гриппом у женщин с бронхиальной астмой и ХОБЛ в анамнезе, Ampofo K., Gesterland P. H., Bender J. et al (2006) – гипертоническую болезнь и сахарный диабет, а Dominik Mertz, Tae Hyong Kim, Jennie Johnstone and etc. (2013) указывали на анемию, хронические болезни почек и печени, сахарный диабет и метаболические нарушения. Шатунова Е. П., Калиматова Д. М. (2012) выявили осложненное течение беременности у заболевших женщин с такими сопутствующими заболеваниями, как анемия, хронический пиелонефрит, хронический гастрит, гипертоническая болезнь, ИППП.

ИППП повышают риск развития гриппа в 4,3 раза, среди которых были выявлены цервициты уреамикоплазменной этиологии – 17%, хламидийный цервицит – 32%, ЦМВ-инфекция – 25,4%. Анализ вредных привычек показал высокий процент курящих женщин в группе заболевших гриппом, что повышает риск развития заболевания в 2,7 раза.

Заболевшие гриппом женщины чаще имели дефицит (ИМТ < 18) или избыток массы тела (ИМТ > 25) до беременности, 39,1% и 13,1% соответственно ($p\chi^2 = 0,01$). Наше мнение согласуется с данными Dominik Mertz, Tae Hyong Kim, Jennie Johnstone and etc. (2013), которые отметили, что беременные, перенесшие пандемический грипп А(Н1N1), имели избыточную массу тела.

Таким образом, факторами риска высокой восприимчивости гриппа у беременных были фоновые заболевания органов дыхания, лор-органов и сердечно-сосудистой системы, дефицит или избыток массы тела, ИППП в анамнезе, а также курение, что усиливало иммунологическую супрессию материнского организма и создавало преморбидный фон для развития тяжелых форм гриппа (Чарторижская Н.Н., 2010).

Немногочисленные работы подтверждают факт высокой восприимчивости к гриппу и ОРВИ беременных женщин с сопутствующей экстрагенитальной патологией, такой как хронические заболевания органов дыхания, бронхиальная

астма, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение, заболевания щитовидной железы, сердечно-сосудистой системы и почек (Creanga A.A., Kamimoto Laurie. and etc, 2011; MMWR, 2011).

Различные (осложненные и неосложненные) формы гриппа A(H1N1) влияют на течение беременности, родов и послеродового периода.

Осложнения в течении беременности были выявлены у 53,2% первобеременных, которые перенесли грипп в I триместре, во II триместре – 54,7%, в III – 57,7% (все $p\chi^2 > 0,05$). Также осложнения течения беременности отмечались и у повторнобеременных женщин, так в I триместре – 44,8%, во II – 46,8%, в III – 42,3% (все $p\chi^2 > 0,05$), что не явилось клинически значим фактором.

Осложненное течение беременности определило и частоту акушерских и перинатальных потерь среди беременных, заболевших гриппом, по сравнению с женщинами, не заболевшими гриппом, что согласуется с данными иностранных источников литературы (MMWR, 2011).

Малый В. П., Романцов В. Г., Сологуб Т. В. (2007) в своих работах отмечали возможность осложнения гриппа у беременных, что во II и III триместрах беременности может привести к выкидышам, мертворождению и врожденным аномалиям развития плода.

Так, у женщин, перенесших грипп в I триместре гестации, частота акушерских и перинатальных осложнений превышали показатели в группах женщин, переболевших гриппом во II и III триместрах, а также в группе сравнения, что согласуется с данными ряда зарубежных авторов (CDC, 2009; Fridman D., Kuzbari O., Minkoff H., 2009; Rasmussen S. A., Jamieson D. J., MacFarlane K., Cragan J. D., Williams J., Henderson Z., 2009). Так, после перенесенного гриппа у 3,69% беременность была прервана по медицинским показаниям в связи с выявленными ВАР плода ($p\chi^2 = 0,05$), такими как гидроцефалия и аномалия развития конечностей, гастрошизис; у 7,14% женщин произошли спонтанные аборт в сроки до 12 нед ($p\chi^2 = 0,008$); у 0,85% пациенток, переболевших во II триместре, зарегистрированы самопроизвольные выкидыши ($p\chi^2 = 0,000$), что обусловлено вирусным поражением децидуальных клеток,

трофобласта и с тяжелыми острыми дисциркуляторными и воспалительными изменениями в плаценте (Золотухина А.О., 2010). Также отмечалась высокая частота ПОНРП только у женщин, переболевших гриппом, составив 0,82% ($p\chi^2 = 0,0000$).

Во время сезонных эпидемий гриппа беременные в большей степени предрасположены к развитию осложнений (Fridman D., Kuzbari O., Minkoff H., 2009; Jamieson D. J., Honein M. A., Rasmussen S. A., 2009).

Шатунова Е. П., Калиматова Д. М. (2012) отметили, что тяжелое течение ОРВИ у беременных, поздняя обращаемость за медицинской помощью, отсутствие специфической профилактики приводит к большей частоте осложнений гестации, преждевременных родов и абдоминального родоразрешения.

Наше исследование показало, что в постэпидемический период наиболее частыми осложнениями у беременных, переболевших гриппом, были угроза прерывания беременности ($p\chi^2 = 0,0001$), плацентарные нарушения ($p\chi^2 = 0,01$), впоследствии значительно чаще выявлялась патология амниона в виде многоводия ($p\chi^2 = 0,05$). По данным Ющука Н. Д., Венгерова Ю. Я. (2010), вирусная инфекция приводила к воспалительным изменениям амниотической оболочки, вызывая нарушение процессов образования и всасывания околоплодных вод – маловодие (5%) и многоводие (12%).

Одним из осложнений течения беременности явилась ПОНРП, которая в нашем исследовании была зарегистрирована только у беременных с гриппом в анамнезе ($p\chi^2 = 0,000$). Все эти женщины в острый период респираторной инфекции находились во II триместре гестации.

Осложненное течение беременности определило и частоту хронической гипоксии ($p\chi^2 = 0,004$) и СЗРП ($p\chi^2 = 0,03$). Данные зарубежной литературы также свидетельствуют о страдании плода во время пандемии (Hamilton B. E., Martin J. A., Ventura M. A., 2009; MMWR, 2011), в частности указывается на рождение детей с СЗРП от матерей, перенесших пандемический грипп во время беременности.

Исследования показали, что у беременных, перенесших грипп в I и во II триместрах, достаточно чаще регистрировалась угроза прерывания беременности по сравнению с пациентками, заболевшими в III триместре ($p\chi^2 = 0,05$). Однако, плацентарные нарушения сравнительно чаще осложняли течение беременности на III триместре гестации ($p\chi^2 = 0,009$). Патология амниона в виде маловодия чаще регистрировалась у пациенток, переболевших гриппом во II и III триместрах беременности ($p\chi^2 < 0,05$).

ХВУГП впоследствии чаще регистрировалась у женщин, заболевших во II триместре беременности ($p\chi^2 < 0,05$), СЗРП развилась у беременных, перенесших грипп во II и III триместрах, 8,1% и 6,34% соответственно.

У пациенток первой группы, перенесших грипп в I триместре, гестационная анемия регистрировалась в 4,8 раза реже, чем у пациенток, заболевших во II триместре ($p\chi^2 = 0,0003$), и в 3,8 раза реже, чем у беременных, переболевших гриппом в III триместре ($p\chi^2 = 0,005$). Гестационный пиелонефрит регистрировался только у матерей, переболевших гриппом во II и III триместрах беременности, что составило 1,7% и 4,2% соответственно.

Таким образом, течение беременности у женщин, переболевших гриппом во II и III триместрах гестации, чаще сопровождалось осложнениями, наиболее распространенными из которых были угроза прерывания беременности, патология амниона в виде маловодия, ПОНРП, внутриутробная гипоксия плода, гестационная анемия.

Осложненное течение беременности определило и частоту преждевременных родов ($p\chi^2 = 0,000$). Высокий процент операций Кесарево сечения пришелся на долю женщин с гриппом в анамнезе и составил 11,3%, что, вероятно, связано с такими осложнениями беременности, как ПОНРП, ухудшение состояния плода на фоне пандемического гриппа, и ухудшением общего состояния женщин на фоне прогрессирования экстрагенитальной патологии.

ПИОВ чаще регистрировалось у беременных с гриппом во 2 триместре гестации ($p\chi^{2\text{ I-II}} = 0,01$), РИОВ – при гриппе в 3 триместре ($p\chi^{2\text{ I-III}} = 0,028$; $p\chi^{2\text{ II-III}} = 0,0036$). При анализе течения родов выявлено: слабость родовой деятельности в

6,5 раз чаще регистрировалась у женщин, переболевших гриппом во II ($p\chi^2{}^{I-II} = 0,03$) и III ($p\chi^2{}^{I-III} = 0,05$) триместрах, чем у пациенток, перенесших грипп в I триместре; у родильниц, переболевших гриппом в I ($p\chi^2{}^{I-II} = 0,0013$) и III ($p\chi^2{}^{I-III} = 0,0011$) триместрах дискоординированная родовая деятельность развивалась чаще, по сравнению с заболевшими во II триместре.

Осложнения послеродового периода у родильниц с гриппом в анамнезе, выявлялись в 5 раз чаще, чем у незаболевших женщин – 5,5% и 1% соответственно ($p\chi^2 < 0,05$). Наши данные совпадают с мнением Louie J. K., Acosta M., Jamieson D. J. (2010), свидетельствующие о высоком риске развития осложнений пуэрперия.

При этом послеродовый эндометрит и гематометра регистрировались только у женщин, перенесших грипп ($p\chi^2 = 0,000$). Чему находим подтверждение в работе Малого В. П. (2007), который указывал на то, что у беременной гриппозная инфекция обуславливает высокую послеродовую заболеваемость, в частности эндометритом.

Осложненное течение послеродового периода у женщин, перенесших грипп в III триместре, характеризовалось высокой частотой развития эндометритов ($p\chi^2 = 0,004$) и субинволюции матки ($p\chi^2 = 0,04$).

Актуальной проблемой прикладной медицины остается лечение и профилактика респираторных инфекций. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми массовыми заболеваниями. Они составляют около 90% всей инфекционной патологии и остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем (Якимова С. С., 2011).

Профилактика гриппа (и других ОРВИ) имеет существенное медицинское значение. Медицинское значение заключается в том, что благодаря профилактике, можно достичь значительного уменьшения заболеваемости и удельного веса тяжелых форм болезни, существенного снижения связанных с гриппом и ОРВИ пневмоний, случаев госпитализации и смертности (Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.Б., 2007).

Согласно экспертам ВОЗ, особое внимание следует уделять профилактике в очагах гриппа, где имеются беременные женщины и дети до 1 года, по причине отсутствия адекватных средств профилактики и лечения для этих контингентов.

В связи с поставленными задачами нами изучена и оценена эффективность проведенных профилактических мероприятий у беременных, состоявших под наблюдением в ЛПУ г. Читы и перенесших неосложненные и осложненные формы гриппа А(Н1N1) – 2009 в различные гестационные сроки.

Одним из наиболее доступных средств для профилактики гриппа во время эпидемии является маска (Fatimah S., Dawood M. D., Seema Jain and etc., 2009). Но это недостаточно надежный метод для собственной защиты, он пригоден при заболевании гриппом и предохранении окружающих от инфицирования (Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.Б., 2007).

Наше исследование показало более низкую частоту использования масок среди заболевших беременных по сравнению с женщинами, которые не заболели гриппом, что составило 67,9% и 75% соответственно ($p\chi^2 > 0,05$). Учитывая вышесказанное, можно предположить, что использование масок способствовало снижению заболеваемости гриппа и ОРВИ. Подтверждение данного факта мы находим в зарубежных источниках литературы (WHO, 2009; WHO, 2011), в которых указывают на высокую эффективность масок при правильном их применении в целях предупреждения распространения вирусной инфекции.

Среди беременных, заболевших гриппом, противовирусную профилактику в виде интерферонов альфа – 2b назального спрея или ректальных суппозиторий, а также умифеновира получили 72,2% женщин, что на 1,1 раза меньше, чем в группе сравнения. Фармакологическая профилактика не проводилась у 30,58% беременных с гриппом в анамнезе и у 19% женщин контрольной группы ($p\chi^2 = 0,001$). Таким образом, повышение заболеваемости ОРВИ и гриппом среди беременных отмечается в группе, где значительно в меньших объемах проведены профилактические мероприятия, как то: использование противовирусной терапии и стандартные методы профилактики.

Фармакологическая профилактика гриппа у беременных в период эпидемии включала: умифеновир - 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель; после контакта с источником инфекции – 200 мг 1 раз в день в течение 10 – 14 дней; Интерферон альфа-2b: назальный спрей – по 3 капли в каждый носовой ход 5 – 6 раз в день (разовая доза – 3000 МЕ, суточная – 15 000-18 000 МЕ) в течение 2 недель (разрешен к применению в течение всего периода беременности); суппозитории – 150 000 МЕ 2 раза в день (суточная доза – 300 000 МЕ) в течение 5 суток.

Из числа заболевших умифеновир применяли 40,24% беременных женщин, интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториев использовали 18,51% пациенток, назального спрея – 34%.

Все беременные, перенесшие грипп в I триместре и применявшие умифеновир, переболели гриппом в легкой форме и составили 33,88% ($p\chi^2 = 0,000$). Ни одна из пациенток, переболевших среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа, не принимала умифеновир ($p\chi^2 = 0,000$).

Согласно ВОЗ, многообразие физиологических функций интерферонов делает их одним из важнейших компонентов врожденного иммунитета и во многом определяет исход вирусных инфекций. Механизм их действия заключается в избирательном подавлении отдельных этапов репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма, что обнаружено и в нашем исследовании. Так, интерферон альфа – 2b в виде назального спрея использовали 40,5% ($p\chi^2_{\text{сред}} = 0,0008$) беременных, заболевших легкой формой гриппа; 14,88% ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,0006$) – среднетяжелой формой; 1,65% ($p\chi^2_{\text{легк}} = 0,000$) – тяжелой формой гриппа. Интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториев применяли 16,53% ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,000$) беременных с развившимися легкими формами гриппа; 1,65% ($p\chi^2_{\text{легк}} = 0,0002$) – со среднетяжелым течением заболевания; не использовали пациентки с тяжелой формой гриппа ($p\chi^2 = 0,000$). Среди беременных первой группы, переболевших гриппом в легкой форме, наиболее профилактически эффективными препаратами явились умифеновир и интерферон альфа – 2b в виде назального спрея ($p\chi^2 =$

0,002). У заболевших гриппом средней степени тяжести – умифеновир и интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях ($p\chi^2 < 0,05$), у беременных с тяжелыми формами гриппа – умифеновир и интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях ($p\chi^2 = 0,000$). В связи с чем можно предположить, что комплексная профилактика умифеновиром и интерфероном альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях предотвращает в последствии развитие тяжелых форм гриппа.

Беременные, перенесшие грипп во II триместре и применявшие умифеновир, переболели гриппом в легкой форме и составили 43,16% ($p\chi^2_{\text{сред}} = 0,0001$); 9,4% пациенток со среднетяжелыми формами ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,000$). Ни одна из женщин, переболевших тяжелыми формами гриппа, не применяли умифеновир ($p\chi^2 = 0,000$). Интерферон альфа – 2b в виде назального спрея использовали 13,25% беременных, заболевших легкой формой гриппа ($p\chi^2_{\text{сред}} > 0,05$); 20,09% – среднетяжелой формой ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,000$); 0,85% – тяжелой формой гриппа ($p\chi^2_{\text{легк}} < 0,05$). Интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях применяли 14,96% беременных с развившимися легкими формами гриппа ($p\chi^2_{\text{сред}} < 0,05$); 8,55% – со среднетяжелым течением заболевания ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,000$); не использовали пациентки с тяжелой формой гриппа ($p\chi^2 = 0,000$). Таким образом, основная часть пациенток данной группы переболела гриппом в легкой форме. Также выявлено, что в результате использования при профилактике интерферона альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях или назального спрея, явилось в последующем протекание заболевания у большинства женщин в легких формах.

Беременные, перенесшие грипп в III триместре и применявшие умифеновир, переболели гриппом в легкой форме и составили 17,6% ($p\chi^2_{\text{сред}} = 0,02$); 7,75% ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,001$) пациенток со среднетяжелыми формами ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,001$). Ни одна из женщин, переболевших тяжелыми формами гриппа, не применяли умифеновир ($p\chi^2 = 0,000$). При использовании интерферона альфа – 2b в виде назального спрея большинство пациенток переболели в последствии гриппом в легкой форме и составили 10,6% ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,002$). Однако, также были зарегистрированы случаи гриппа со среднетяжелой и тяжелой формой, 2,11% и 1,4% соответственно ($p\chi^2 >$

0,05). Интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий применяли 7,04% беременных с развившимися легкими формами гриппа ($p\chi^2_{\text{сред}} < 0,05$); 2,11% – со среднетяжелым течением заболевания ($p\chi^2_{\text{тяж}} > 0,05$); 1,4% беременных с тяжелой формой гриппа ($p\chi^2_{\text{легк}} = 0,02$). При динамическом наблюдении беременных, перенесших грипп в III триместре, за развитием тяжести гриппа при проведенной предварительной противовирусной профилактики было выявлено, что применение умифеновира или интерферона альфа – 2b в виде назального спрея снижали развитие тяжелых форм гриппа.

Резюмируя вышесказанное, следует заключить, что противоэпидемические мероприятия и фармпрофилактика гриппа A(H1N1)09 и сезонного гриппа снижают вероятность заболеваемости беременных и обуславливают более благоприятное течение и исход инфекционного процесса, что также продемонстрировано в недавних исследованиях (Creanga A.A., Kamimoto Laurie. and etc., 2011).

По данным ВОЗ, оптимальными средствами для профилактики являются стандартные меры предупреждения воздушно-капельных инфекций: защита масками, отдельная комната и посуда для больных, влажная уборка помещения, где находится больной, систематическое проветривание.

Комплексное лечение больных с гриппом в первую очередь должно включать специфическую этиотропную терапию (Скворцов В.В., Тумаренко А.В., Скворцова Е.М., 2010; Leneva I., Russel R. J., Boriskin Y., Hay A., 2009).

Согласно «Клиническому протоколу по лечению гриппа и его осложнений у беременных», противовирусная терапия у беременных в период эпидемии гриппа включала:

- Умифеновир по 200 мг 4 раза в день (каждые 6 часов) в течение 7 – 10 дней;
- Интерферон альфа-2b в виде:
 - назального спрея – по 3 капли в каждый носовой ход 5 – 6 раз в день (разовая доза – 3000 МЕ, суточная – 15 000-18 000 МЕ) в течение 2 недель (разрешен к применению в течение всего периода беременности);

- суппозитории – 150 000 МЕ 2 раза в день (суточная доза – 300 000 МЕ) в течение 5 суток.

- Осельтамивир - 1 капсула 75 мг или 75 мг суспензии 2 раза в день 5 дней.

По данным ВОЗ, рано начатое лечение гриппа не позднее 48 часов со времени появления симптомов, в значительной мере связано с лучшими клиническими результатами. Лечение пациентов с тяжелым или осложненным течением гриппа необходимо начинать даже и в более поздние сроки.

Во время пандемии гриппа А (H1N1) - 2009 своевременно начатое лечение беременных женщин противовирусными средствами снижало частоту тяжелых форм заболевания и смертельных исходов (CDC, 2009; CDC, 2011; Fridman D., Kuzbari O., Minkoff H., 2009; MMWR, 2011; Rasmussen S. A., Kissin D. M., Yeung L. F., et al., 2011).

Для реализации задач исследования нами были изучены в динамике течение и исходы беременности и родов в каждой исследуемой группе в зависимости от типа проводимой противовирусной терапии. В арсенале лекарственных средств применяли умифеновир, интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторииев, осельтамивир.

Исследование показало, что в группе лиц, переболевших гриппом в I триместре беременности и не получавших в лечении умифеновир, в 4,6 раза чаще регистрировались хроническая гипоксия плода ($p\chi^2 = 0,009$) и в 6 раз чаще - СЗРП ($p\chi^2 = 0,06$). В группе беременных, использовавших умифеновир, случаи самопроизвольного ($p\chi^2 = 0,0068$) и несостоявшегося выкидышей не встречались ($p\chi^2 = 0,000$).

Применение в лечении интерферона альфа – 2b в виде ректальных суппозиторииев у женщин, перенесших грипп в I триместре, показало достоверное снижение акушерских осложнений и отсутствие перинатальных потерь. Так, случаи преждевременных родов ($p\chi^2 < 0,05$), самопроизвольных ($p\chi^2 = 0,000$) и несостоявшихся выкидышей ($p\chi^2 < 0,05$), ЗРП ($p\chi^2 = 0,0015$) не были выявлены.

Терапия интерфероном альфа – 2b в виде ректальных суппозиториях обусловила снижение частоты выявления хронической гипоксии плода в 3,2 раз ($p\chi^2 = 0,031$).

При изучении влияния осельтамивира обнаружено следующее: отсутствие случаев преждевременных родов ($p\chi^2 = 0,0012$), самопроизвольного и несостоявшегося выкидышей ($p\chi^2 = 0,009$), а также синдрома задержки развития плода ($p\chi^2 = 0,0095$), данный показатель был превышен в 2,83 раза в группе женщин, не получавших в лечении осельтамивир. Применение осельтамивира способствовало снижению хронической гипоксии плода в 3,3 раза по сравнению с группой, не получавших осельтамивир ($p\chi^2 = 0,009$).

Таким образом, своевременно начатая терапия противовирусными препаратами обусловила более благоприятное течение беременности. Наше мнение совпадает с данными Nietro – Pascual L., Arjona – Bernarl J. E. and etc. (2013), которые говорят о том, что раннее профилактическое лечение может быть связано с лучшими материнскими и эмбриональными исходами. Согласно данным MMWR (2011), во время пандемии A(H1N1) - 2009 раннее лечение беременных женщин противовирусными средствами было связано с меньшим количеством осложнений и меньшим количеством смертельных исходов.

У 74,36% женщин, переболевших гриппом во II триместре и получавших терапию умифеновиром, обнаружено достоверное снижение осложнений беременности и отсутствие перинатальных потерь. Так, в 6,5 раза реже встречались случаи преждевременных родов ($p\chi^2 = 0,0007$), случаи самопроизвольного выкидыша отсутствовали ($p\chi^2 = 0,000$) по сравнению с группой, не получавших умифеновир. Также отмечалось снижение случаев хронической гипоксии плода ($p\chi^2 = 0,000$) и СЗРП ($p\chi^2 = 0,046$) в 4,2 и 2,4 раза соответственно.

У 80,34% женщин, получавших в лечении интерферон альфа – 2b в виде суппозиториях, не были выявлены случаи самопроизвольного выкидыша ($p\chi^2 = 0,000$), в 3,3 раза реже регистрировались случаи преждевременных родов, в 2,3 раза реже развивалась хроническая гипоксия плода ($p\chi^2 = 0,0019$) и в 4,6 раза реже – синдром задержки развития плода ($p\chi^2 = 0,0004$).

9,83% женщин, переболевших гриппом во II триместре беременности, получали осельтамивир. В дальнейшем не были выявлены случаи самопроизвольного выкидыша ($p\chi^2 = 0,000$), а также выявлено снижение частоты хронической гипоксии плода ($p\chi^2 = 0,0001$). Однако, в данной группе пациенток в 4,1 раза чаще регистрировался СЗРП по сравнению с группой беременных, не получавших в лечении осельтамивир. Вероятно, это связано с небольшим количеством пациенток данной группы (23/236), которым был назначен осельтамивир, вследствие того, что противовирусная терапия часто назначалась несвоевременно (CDC, 2009; Jamieson D. J., Honein M. A., Rasmussen S. A., 2009).

У беременных, переболевших гриппом в III триместре, на фоне лечения умифеновиром впоследствии наблюдалось значительное снижение частоты развития СЗРП, в 3 раза ($p\chi^2 < 0,05$), по сравнению с женщинами, не получавшими умифеновир. У пациенток, получавших умифеновир и интерферон альфа – 2b в виде ректальных суппозиторий, отсутствовали преждевременные роды ($p\chi^2 < 0,05$).

В своих исследованиях Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A., (2009), Mangtani P., Mak T.K., Pfeifer D., (2009) указывали, что практически все новорожденные от матерей, перенесших грипп A(H1N1), не имели признаков инфекционного процесса, в тоже время нельзя исключить какие – либо субклинические проявления инфекции. Влияние сезонных заболеваний гриппом на плод точно не установлено, причем при данных инфекциях редко развивается вирусемия и не отмечается трансплацентарный перенос вируса. Помимо непосредственного воздействия вируса на плод, отрицательное влияние могут оказывать клинические проявления инфекционного процесса, например, повышение температуры тела. Последнее может приводить к увеличению частоты пороков развития центральной нервной системы при воздействии в течение первого триместра, а также ряда других осложнений. Окончательно отрицательное воздействие нового вируса H1N1 на плод и его характер могут быть установлены на основании дополнительных исследований.

Важным аспектом применения лекарственных средств у беременных является их влияние на эмбрион и плод. У 1,39% (7/504) беременных, отказавшихся от профилактики и лечения гриппа противовирусными препаратами, впоследствии были выявлены аномалии развития плодов ($p\chi^2 < 0,05$). У троих беременных (3/504; 0,59%), перенесших грипп A(H1N1)/09 на 5 – 6 неделях гестации, при скрининге в 12 недель диагностированы гастрошизис (1/5), гидроцефалия и аномалия конечностей (2/5); у двух женщин (2/504; 0,39%), переболевших гриппом на 7 – 8-й недели гестации, в 19 – 20 недель обнаружены множественные пороки развития: умеренная гидроцефалия, аномалии лицевого черепа, менингомиелоцеле, косолапость; у 0,39% (2/504) беременность была прервана в связи с обнаруженными врожденными аномалиями плода (гидроцефалия и аномалия развития конечностей, гастрошизис) ($p\chi^2 = 0,000$). Профилактика гриппа умифеновиром была проведена у 40,2% (200/497) из числа заболевших гриппом и у 33% (33/100) среди не заболевших гриппом ($p\chi^2 < 0,05$). Ни у одной беременной (233/597), получавшей профилактику гриппа умифеновиром, аномалий развития плодов не выявлено.

Таким образом, мы имеем возможность оказывать помощь беременным женщинам, заразившимся вирусом гриппа A(H1N1), при своевременной постановке диагноза и раннем (не позднее 48 часов) начале противовирусной терапии. Своевременно начатая противовирусная терапия оказала высокий терапевтический эффект при лечении беременных с осложненными и неосложненными формами гриппа и предупредили летальные исходы (Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.Б., 2007). Согласно мнению Rasmussen S. A., Lamieson D. J., Bresee J. S. (2008), беременные и послеродовые женщины, заболевшие гриппом A(H1N1), должны получить быстрое, эмпирическое лечение противовирусными средствами. Кроме того, по данным CDC (2009), серьезное воздействие гриппа A(H1N1) 2009 на беременных женщин и их младенцев подчеркивает важность предотвращения развития осложнений беременности и пуэрперия в данной группе.

Выводы

1. Значимыми факторами риска возникновения гриппа А(Н1N1) у беременных являются фоновые заболевания органов дыхания и лор-органов, которые повышают риск развития гриппа в 4,7 раза, ИППП (уреамикоплазменная, хламидийная, цитомегаловирусная инфекция) в анамнезе – в 4,3 раза, избыток массы тела – в 2,9 раза, курение – в 2,7 раза, заболевания сердечно-сосудистой системы в 2,5 раза, дефицит массы тела – в 1,7 раза.
2. Грипп А(Н1N1), перенесенный в I триместре гестации, сопряжен с формированием аномалий развития плода, самопроизвольными абортами и угрозой прерывания беременности. После гриппа во II триместре гестации отмечено наибольшее число осложнений, таких как: угроза прерывания беременности, внутриутробная гипоксия плода, гестационная анемия, маловодие.
3. У родильниц с гриппом в анамнезе осложнения послеродового периода зарегистрированы в 5 раз чаще, чем у интактных беременных. Наибольшая частота пуэрперальных заболеваний отмечена у родильниц, перенесших грипп в III триместре гестации: эндометрит и субинволюция матки.
4. Новорожденные от матерей с гриппом при беременности в 5,3 раза чаще (84% против 16%) имели нарушения в неонатальном периоде: церебральная ишемия, врожденная пневмония, гипербилирубинемия, вегето-висцеральный, геморрагический и судорожный синдромы, РДС.
5. Профилактика гриппа у беременных умифеновиром по 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель, интерфероном альфа-2b в виде назального спрея (разовая доза 3000 МЕ, суточная 15000-18000 МЕ) в течение 2 недель или ректальных суппозиторий по 150 000 МЕ 2 раза в день (суточная доза 300 000 МЕ) в течение 5 суток снижает частоту тяжелых форм заболевания.
6. Лечение гриппа у беременных умифеновиром по 200 мг 4 раза в день (каждые 6 часов) в течение 7–10 дней или интерфероном альфа-2b в виде ректальных суппозиторий – по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 суток, или осельтамивиром – 1 капсула по 75 мг или 75 мг суспензии 2 раза в день в течение

5 дней снижает частоту акушерских и перинатальных осложнений и не оказывает тератогенного действия на эмбрион и плод.

Практические рекомендации

1. В группу повышенного риска заболеваемости гриппом А (H1N1)09 следует относить беременных с патологией органов дыхания (бронхиальная астма, хронические бронхиты), лор-органов (хронические тонзиллиты, хронические гаймориты) и сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония), с генитальной (уреамикоплазменной, хламидийной, цитомегаловирусной инфекцией) в анамнезе, курящих, страдающих ожирением или дефицитом массы тела.
2. Для медикаментозной профилактики гриппа А (H1N1)09, а также сезонных ОРВИ и других видов гриппа у беременных рекомендуется использовать умифеновир по 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель и после контакта с источником инфекции – 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней; интерферон альфа-2b в виде назального спрея – по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза – 3000 МЕ, суточная – 15 000-18 000 МЕ) в течение 2 недель или в виде ректальных суппозиторий по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 суток.
3. С целью противовирусной терапии гриппа А (H1N1)09 и других острых респираторных вирусных инфекций у беременных целесообразно применять умифеновир по 200 мг 4 раза в день (каждые 6 часов) в течение 7 – 10 дней; интерферон альфа-2b в виде суппозиторий – 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 суток; осельтамивир - 1 капсула по 75 мг или 75 мг суспензии 2 раза в день 5 дней.

Список литературы

1. Авдеева Н.А. Контроль антикоагулянтной терапии // Лаборатория. – 1998. - №9. – С. 10 – 11.
2. Агаджанова А.А. Невынашивание беременности // Российский медицинский журнал. – 2003. - №1. – С. 3 – 8.
3. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Национальное руководство. - М.: «Гэотар-Медиа», 2007. – 1200 с.
4. Айламазян Э.К., Полушин Ю.С., Яковлев А.А. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике инфекции, вызванной вирусом гриппа А (H1N1), у беременных женщин: учебно – методическое пособие. СПб.: Издательство Н – Л, - 2010. – С. 36.
5. Амелина О.В. Арбидол в терапии ОРВИ // Российский медицинский журнал. – 2006. - №29. – С. 24 – 26.
6. Афиногенова В.П., Кытько О. В. Грипп и беременность // Лечащий врач. Вакцинопрофилактика. – 2010. - №11. – С. 8 – 9.
7. Ахмадеева Э.К. Оценка физического развития новорожденных / Э.К. Ахмадеева., В.Г. Амирова. – Методические рекомендации. – Уфа, 1996. – 24 с.
8. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., Чарторижская Н.Н., Шаповалов К.Г. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом // Лечащий врач. – 2013. - №3. – С. 12 – 16.
9. ВОЗ. Обновленная информация в Европейском регионе: обзор данных по гриппу за недели 40/2009 – 07/2010. – 2010. – С. 11 – 13.
10. Гендон Ю.З. Вакцины и химиопрепараты для профилактики гриппа // Российский медицинский журнал. Вопросы вирусологии. – 2007. - №1. – С. 4-10.
11. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа. – Спб.: «ГРААЛЬ», 2002. – 448 с.

12. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. – СПб.: «Боргес», 2003. – 244 с.
13. Гузов И.И. Иммунобиология и иммунопатология беременности // Новости прикладной иммунологии и аллергологии. – 2003. - №7. – С. 5 – 8.
14. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А., Юрченко Л.Н. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса // Цитокины и воспаление. – 2007. - №4. – С. 19 – 22.
15. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: руководство для врачей. – М., 2008. – С. 208.
16. Джошуа А. Мотт. Последняя информация о пандемии гриппа H1N1 – 2009. Подготовка к предстоящему сезону гриппа // Европейский вестник иммунизации. – 2009. – №10 – С. 1 – 2.
17. Дидковский Н.А., Танасова А.Н., Корнеев А.С. К вопросу о терапии острых респираторных вирусных инфекций // Российский медицинский журнал. – 2005. - №20. – С. 26 – 28.
18. Дриневский В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков. – СПб., 2003. – 181 с.
19. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). – М.: «Гэотар- Медиа», 2005. – 356 с.
20. Зайцев А.А. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // Российский медицинский журнал. - 2009. - №23. – 96 с.
21. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Направления фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций // Российский медицинский журнал. – 2009. - №23. – С. 8 – 10.
22. Знаменская А. А., Фомина В. Л., Учайкин В. Ф., Кладова О. В. и др. Профилактика гриппа и ОРВИ у детей // Лечащий врач. – 2011. - № 6. – С. 25 – 30.

23. Золотухина А. О. Влияние эпидемии гриппа – 2009 на структуру причин самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков / А. О. Золотухина, Н. Н. Чарторижская, Т. Е. Белокриницкая // Материалы Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А Н1N1». Чита, 2010. - С. 38 – 40.
24. Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В., Ерофеева М.К., Водейко Л.П., Смагина А.Н. Эффективность Циклоферона® в терапии и профилактике гриппа и ОРЗ // Российский медицинский журнал. Болезни дыхательных путей. – 2011. - №23. – С. 1420.
25. Исаков В.А., Шаманова М.Г., Чепик Е.Б. Иммунология и патогенез гриппа и гриппоподобных заболеваний.- Спб., 1991.- 205 с.
26. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – Издательство Фолиант. – 2008. – С. 552.
27. Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных. Утвержден 06. 11. 2009 года министерством здравоохранения Забайкальского края. Чита / Белокриницкая Т.Е., Ларева Н.В., Пархоменко Ю.В., Шаповалов К.Г. и др. – 2009. – 20 с.
28. Колобухина Л.В. Виферон в лечении и профилактике острых респираторных вирусных инфекций // Российский медицинский журнал. – 2003. - №5. – С. 17 – 18.
29. Колобухина Л.В., Меркулов Л.Н., Бурцева Е.И., Щелканов М.Ю. Осельтамивир (Тамифлу): возможность высокоэффективного лечения гриппа // Российский медицинский журнал. – 2008. - №2. – С. 19 – 20.
30. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Исходы беременности, иммуноморфологическое состояние плаценты после ОРВИ, перенесенной беременной, профилактика, лечение // Журнал акушерства и женских болезней. - 2005. - №3. – С. 2 – 18.
31. Кузьмин В.Н. Проблема вируса гриппа Н1N1 и особенности заболевания у женщин во время беременности // Лечащий врач. – 2010. – №1. – 68 с.

32. Ленева И.А. Пандемический вирус гриппа 2009 H1N1 и современные противовирусные препараты // Российский медицинский журнал. - 2010. - №9 – С. 5 - 6.
33. Литвинова О.М., Смородинцева Е.А. Этиология современного гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2001. - №1 – С. 5 - 9.
34. Лобзин Ю.В., Михайленко В.П., Львов Н.И. Воздушно – капельные инфекции. СПб.: Издательство Фолиант, 2000. – С. 184 (Серия: Актуальные инфекции).
35. Лусс. Л.В. Современные принципы диагностики и терапии гриппа // Российский медицинский журнал. - 2007. - №2 – С. 13 - 15.
36. Малый В.П. Грипп и беременность // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. - №6 – С. 15 - 29.
37. Малый В. П., Романцов М. Г., Сологуб Т. Б. Грипп: пособие для врачей. Санкт - Петербург – Харьков. - 2007. – С. 123 – 137.
38. Макаров И.О., Сидорова И.С., Кузнецов М.И., Зотова Н.В. Об интерпретации кардиотокограмм во время беременности при фетоплацентарной недостаточности. Акушерство и гинекология. – 1997. – Т. 2. – С. 23 – 27.
39. Маркова Т.П., Чувиров Г.Н. Вакцинопрофилактика и противовирусная терапия гриппа // Российский медицинский журнал. - 2007. - №2 – С.10 -11.
40. Михайлова Е.В., Чехонацкая М.Л., Дубовицкая Н.А., Левин Д.Ю., Каральский С.А. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от женщин, перенесших грипп А(H1N1/09) во время беременности. // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2011. - Vol. 1. - Issue 1. – Р. 40.
41. Осидак Л.В., Еропкин М.Ю., Ерофеева М.К. Грипп типа А(H1N1)2009 в России // Инфекционные болезни. – 2009. - № 4 – 5. – С. 6 – 9.
42. Особенности течения гриппа А (H1N1) у беременных в период вспышки высокопатогенного гриппа в г. Чита в 2009 году / Емельянова А.Н., Кижло

- Л.Б., Шуняева Е.В., Калинина Э.Н. и др. - «Итоги эпидемии гриппа А H1N1». – Чита: ЧГМА, 2010. – 184 с.
43. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. - М.: «Гозтар-Медиа», 2009. - 196 с.
44. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., - МедиаСфера, - 2002. – С. 312.
45. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. – М., «Медицина». – 1991. – С. 272.
46. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа// Российский медицинский журнал. - 2004. - №13. – С. 22 – 25.
47. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада – Х, 2005. – С. 425.
48. Сидорова И.С., Шешукова Н.А. Неразвивающаяся беременность // Гинекология. – 2006. - №3. – С. 4.
49. Скворцов В. В., Тумаренко А. В., Скворцова Е. М. Актуальные вопросы диагностики и лечения гриппа // Инфекционные болезни. – 2010. - № 2. - С. 104 - 107.
50. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Противовирусные препараты, применяемые при респираторных инфекциях // Российский медицинский журнал. Пульмонология. – 2008. - №16. – С. 13 – 14.
51. Трифонов Н.И. Грипп и беременность // Акушерство и гинекология. – 2007. - № 6. – С. 35 – 37.
52. Тютюнник В.Л. Практика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза// Российский медицинский журнал. - 2006. - №18. – С. 3 – 5.
53. Феклисова Л.В., Шебекова В.М. Клинические особенности, профилактика и лечение гриппа у детей // Вопросы современной педиатрии. - 2003. – Т.2., №5. – С. 56 – 60.

54. Фесик Е.А., Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е. Морфология плацент при острой респираторно – вирусной инфекции и гриппе А (H1N1). – В сборнике трудов: «Итоги эпидемии гриппа». – Чита: ЧГМА, 2010. – С. 184.
55. Чарторижская Н. Н. Анализ случаев материнской смертности при патогенном гриппе А (H1N1) // Материалы Всероссийской научно – практической конференции с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А H1N1». Чита, 2010. С. 48 – 50.
56. Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е. Пневмония, ассоциированная с гриппом А (H1N1), и материнская смертность / Материалы V Национального конгресса терапевтов. – М., 2010. – С. 29.
57. Чистякова Г.Н., Газиева И.И., Ремизова Г.А. Оценка цитокинового профиля при физиологически и патологически протекающей беременности // Цитокины и воспаление. – 2007. - №1. – С. 31 – 34.
58. Шатунова Е.П., Калиматова Д.М. Факторы риска у беременных женщин с ОРВИ / Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2012. – С. 205 – 206.
59. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни. Национальное руководство // Под ред. Ющук Н.Д., Венгерева Ю.Я. – 2010. – С. 1056.
60. Якимова С. С. Рациональная фармакотерапия и профилактика гриппа // Consilium Medicum. – 2011. - том 13. - № 11. - С. 28-32.
61. Abdol S Jasseen., Ri – hua Xie., Deshayne B. Fell. and etc. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2013. – Vol. 208. – Issue 4. – P. 293.
62. Al Hajjar S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century // Annals of Saudi Medicine. - February 2010. – Vol. 30. - №1. – P. 1 – 10.
63. Ampofo K., Gesterland P.H., Bender J. et al. Epidemiology, complications and infection / Pediatrics. – 2006. – Vol. 118. – P. 2409 – 2417.
64. Antiviral drugs in influenza: an adjunct to vaccination in some situations // Prescrire international. – February, 2009. – Vol. 15. - № 81. – P. 21 – 30.

65. Bearman G.M., Shankaran S., Elam K. Treatment of severe cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza: review of antivirals and adjuvant therapy // Recent Patents on Anti – Infective Drug Discovery. - June 2010. – Vol. 5. - №2. – P. 152 – 156.
66. Castillo R., Holland L.E., Boltz D.A. Peramivir and its use in H1N1 influenza // Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998). – June 2010. – Vol. 46. - №6. – P. 399 – 408.
67. CDC. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States, July 2010. – Vol. 177. - №1. – P. 166 – 175.
68. CDC. Deaths and Hospitalisations Related to 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) – Greece, May 2009 – February 2010. – Vol. 56. – P. 421 – 425.
69. CDC. Department of Health and human services 2009. – Vol. 67. - №9. – P. 34 – 45.
70. CDC. Erratum: novel influenza A (H1N1) virus infection in three pregnant women—United States, April-May 2009. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009. - Vol. 58. - P. 541.
71. CDC. Hospitalized patients with novel influenza A (H1N1) virus infection—California, April-May, 2009. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009. - Vol. 58. - P. 536–541.
72. CDC. MMWR. 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infections - Chicago, Illinois, April - July 2009. – August 2009. – Vol. 58. - №33. – P. 913 – 918.
73. CDC. MMWR. Maternal and Infant Outcomes Among Severely ill Pregnant and Postpartum Women with 2009 Pandemic Influenza A(H1N1). – United States, April 2009. – September, 2011. – Vol. 60. - №35. – P. 1195.
74. CDC. MMWR. Oseltamivir - resistant 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in two summer campers receiving prophylaxis - North Carolina, 2009. – September 2009. – Vol. 58. - №35. – P. 969 – 972.
75. CDC. MMWR. Surveillance for pediatric deaths associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection - United States, April-August 2009. – September 2009. – Vol. 58. - №34. – P. 941 – 947.

76. CDC. MMWR. Use of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine: recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP), 2009. – August 2009. – Vol. 58. - № RR. – 10. – P. 1 - 8.
77. CDC. Pandemic influenza A (H1N1) in pregnant women: impact of early diagnosis and antiviral treatment, 2010. – Vol. 68. - №78. – P. 957.
78. CDC. Pregnant women and novel influenza A (H1N1) virus: considerations for clinicians. December 2009. URL: http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant.htm.
79. CDC. Novel influenza A (H1N1) virus infection in three pregnant women—United States, April-May 2009. Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2009. - Vol. 58. - №18. - P. 497–500.
80. CDC. Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections – Wordwild. – MMWR. – May, 2009. – Vol. 58. - №21. – P. 585 – 589.
81. Chang L.Y., Shih S.R., Shao P.L. Novel swine-origin influenza virus A (H1N1): the first pandemic of the 21st century // Journal of The Formosan Medical Association. – July 2009. – Vol. 108. - №7. – P. 526 – 532.
82. Chang Y. S., van Hal S. J., Spencer P. M., Gosbell I. B., Collett P. W. Comparison of adult patients hospitalized with pandemic (H1N1) 2009 influenza and seasonal influenza during the “PROTECT” phase of the pandemic response // Medical Journal of Australia. - 2010. – Vol. 192. – P. 90 – 93.
83. Chlibek R., Anca I., André F., Bakir M. Central European Vaccination Advisory Group (CEVAG) guidance statement on recommendations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) vaccination // Vaccine. – May 2010. – Vol. 14. - № 28 (22). – P. 3758 – 3766.
84. Cholewińska G., Higersberger J., Podlasin R. Influence of concomitant illness on clinical manifestations and severity of A/H1N1 influenza infection among patients hospitalized in the Hospital of Infectious Diseases in Warsaw - clinical cases // Przegl Epidemiology. – 2010. - Vol. 64. - №1. – P. 21 – 25.
85. Cooper M.A., Fehniger T.A., Caligiuri M.A. The biology of human natural killer-cell subsets // Trends Immunology. – 2001. - №22. – P. 633 – 645.

86. Creanga A. A., Johnson T. F., Graitcer S. B., et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. – 2010. - Vol. 115. - № 4. - P. 717–726.
87. Creanga A.A., Kamimoto Laurie. and etc. Seasonal and 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection during pregnancy: a population-based study of hospitalized cases // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - February, 2011. – Vol. 204. - № 6. – P. 1 – 88.
88. Crum-Cianflone N.F., Blair P.J., Faix D., Arnold J. Clinical and epidemiologic characteristics of an outbreak of novel H1N1 (swine origin) influenza A virus among United States military beneficiaries // *Clinical Infectious Diseases*. – December 2009. – Vol. 49. - №12. – P. 1801 – 1810.
89. Cutter J.L., Ang L.W., Lai F.Y., Subramony H., Ma S., James L. Outbreak of pandemic influenza A (H1N1-2009) in Singapore, May to September 2009 // *Annals of Academy of Medicine Singapore*. – April 2010. – Vol. 39. - №4. – P. 273 – 310.
90. Dodds L., McNeil S. A., Fell D. B. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women // *Canadian Medical Association Journal*. – 2007. - Vol. 176. - № 4. - P. 463–468.
91. Dominik Mertz., Tae Hyong Kim., Jennie Johnstone. and etc. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta – analysis // *British Medical Journal*. – 2013. – Vol. 347. – P. 5061.
92. Farley M.M. 2009 H1N1 Influenza: A Twenty-First Century Pandemic With Roots in the Early Twentieth Century // *The American Journal of the Medical Sciences*. - August 2010. – Vol. 340. - №3. – P. 202 – 208.
93. Fatimah S., Dawood M. D., Seema Jain, Lyn Finelli, Michael W. Shaw., Stephen Lindstrom, Rebecca J. Garten. Bridge Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation // *The new England journal of medicine*. – May, 2009. – Vol. 360. - №25. - P. 2605 – 2615.

94. Fitzgerald D.A. Human swine influenza A [H1N1]: practical advice for clinicians early in the pandemic // *Pediatric Respiratory Reviews*. – September 2009. – Vol. 10. - №3. – P. 154 – 158.
95. Fridman D., Kuzbari O., Minkoff H. Novel Influenza H1N1 in Pregnancy: A Report of Two Cases // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. - 2009. – Article ID 514353. – P. 3.
96. Gill J.R., Sheng Z.M., Ely S.F., Guinee D.G. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A/H1N1 viral infections // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. – February 2010. – Vol. 134. – №2. – P. 235 – 243.
97. Girard M.P., Tam J.S., Assossou O.M. The 2009 A (H1N1) influenza virus pandemic: A review // *Vaccine*. – July 2010. – Vol. 28. - №13. – P. 4895 – 4902.
98. Grannum P.A., Bercowitz R.L., Hobbins J.C. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonic maturity // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1979. – Vol. 133. - №8. – P. 915 – 922.
99. Graves C.R. Pneumonia in pregnancy. – June 2010. – Vol. 98. – P. 123 – 134.
100. Hamilton B. E., Martin J. A., Ventura M. A. Births: preliminary data for 2009. US Department of Health and Human Services, CDC, National Center for Health Statistics. - September, 2010. – P. 1193 – 1196.
101. Ho T.S., Wang S.M., Liu C.C. Historical review of pandemic influenza A in Taiwan, 2009 // *Pediatrics And Neonatology*. – April 2010. – Vol. 51. - №2. – P. 83 – 88.
102. Influenza H1N1: frontline questions and expert opinion answers // *Infectious Diseases Society of America*. – December, 2009. [<http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=15743>].
103. Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States // *The New England Journal of Medicine*. - April - June 2009. – Vol. 361. - №20. – P. 1935 – 1944.
104. Jamieson D. J., Honein M. A., Rasmussen S. A. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // *The Lancet*. – 2009. - Vol. 374. - № 9688. - P. 451–458.

105. Jimenez M. F., Beitunea P., Salcedo M. P. Outcomes for pregnant women infected with the influenza A (H1N1) virus during the 2009 pandemic in Porto Alerge, Brazil // *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. – April, 2010. – Vol. 111. – P. 217 – 219.
106. Leneva I., Russel R. J., Boriskin Y., Hay A. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of Arbidol // *Antiviral Research*. – February, 2009. - Vol. 81(2). - P. 132 - 140.
107. Louie J.K., Acosta M., Jamieson D.J. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California // *The New England Journal of Medicine*. – January 2010. – Vol. 362. - №1. – P. 27 – 35.
108. Louie J.K., Acosta M., Winter K. Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California // *JAMA*. – November 2009. – Vol. 302. - №17. – P. 1896 – 1902.
109. Lu W., Tambyah P.A. Safety and immunogenicity of influenza A H1N1 vaccines // *Expert Review of Vaccine*. – April 2010. – Vol. 9. - №4. – P. 365 – 369.
110. Mangtani P., Mak T. K., Pfeifer D. Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA // *The Lancet*. – 2009. -Vol. 374. - P. 429 – 430.
111. Manicassamy B., Medina R.A., Hai R., Tsibane T. Protection of mice against lethal challenge with 2009 H1N1 influenza A virus by 1918-like and classical swine H1N1 based vaccines // *Public Library of Science Pathogens*. – January 2010. – Vol. 6. - №1. – P. 745.
112. Maritz J., Maree L., Preiser W. Pandemic influenza A (H1N1) 2009: the experience of the first six months // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2010. – Vol. 48. - №1. – P. 11 – 21.
113. Matheson N. J., Harnden A. R., Perera R., Sheikh A., Symmonds-Abrahams M. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2007. - № 1, Article ID CD001265.

114. Morbidity and Mortality Weekly Report. Maternal and Infant Outcomes Among Severely Ill Pregnant and Postpartum Women with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) — United States, April 2009–August 2011. MMWR. - September 9, 2011. - Vol. 60. - № 35. – P. 1193.
115. Morikane K. Changing management of pandemic influenza // Rinsho Byori / The Japanese Journal of Clinical Pathology. – March 2009. – Vol. 58. - №3. – P. 254 – 262.
116. Neuzil K. M., Reed G. W., Mitchel E. F., Simonsen L., Griffin M. R. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women // American Journal of Epidemiology. – 1998. - Vol. 148. - P. 1094–1102.
117. Nguyen J.T., Hoopes J.D., Le M.H., Smee D.F. Triple combination of amantadine, ribavirin, and oseltamivir is highly active and synergistic against drug resistant influenza virus strains in vitro // Public Library of Science. – February 2010. – Vol. 22. – № 5. – №2. – P. 9332.
118. Nietro – Pascual L., Arjona – Bernarl J.E. and etc. Early prophylactic treatment in pregnant women during the 2009 – 2010 H1N1 pandemic: Obstetric and neonatal outcomes. – 2013. – Vol. 33. - №2. – P. 128 – 134.
119. O'Riordan S., Barton M., Yau Y., Read S.E., Allen U., Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza // Canadian Medical Association Journal. – January 2010. – Vol. 182. - №1. – P. 39 – 44.
120. Osztoivits J., Balázs C., Fehér J. H1N1 influenza - pandemic, 2009 // Journal: Orv Hetil. – December 2009. – Vol. 150. - №50. – P. 2265 – 2273.
121. Peiris J.S., Tu W.W., Yen H.L. A novel H1N1 virus causes the first pandemic of the 21st century // European Journal of Immunology. – November 2009. – Vol. 39. - №11. – P. 2946 – 2954.
122. Poon L.L., Chan K. H., Smith G.J. Molecular detection of a novel human influenza (H1N1) of pandemic potential by conventional and real – time quantitative RT – PCR assays // Clinical Chemistry. – August 2009. – Vol. 55. - №8. – P. 1555 – 1558.

123. Rasmussen S. A., Jamieson D. J., Bresee J. S. Pandemic influenza and pregnant women // *Emerging Infectious Diseases*. – 2008. - Vol. 14. – P. 95–100.
124. Rasmussen S. A., Jamieson D. J., MacFarlane K., Cragan J. D., Williams J., Henderson Z. Pandemic influenza and pregnant women: summary of a meeting of experts // *American Journal of Public Health*. – 2009. - Vol. 99. - Supplement 2. - P. 248 – 254.
125. Rasmussen S. A., Kissin D. M., Yeung L. F., et al. Preparing for influenza after 2009 H1N1: special considerations for pregnant women and newborns // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. - Vol. 204. - P. 13–20.
126. Reichert T., Chowell G., Nishiura H. Does Glycosylation as a modifier of Original Antigenic Sin explain the case age distribution and unusual toxicity in pandemic novel H1N1 influenza? // *BMC Infectious Diseases*. – January 2010. – Vol. 7. – P. 10 – 15.
127. Saito S., Minakami H., Nakai A., Unno N. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009 // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 209. – Issue 2. – P. 130.
128. Satpathy H.K., Lindsay M., Kawwass J.F. Novel H1N1 virus infection and pregnancy // *Postgraduate Medicine*. – November 2009. – Vol. 121. - №6. – P. 106 – 112.
129. Scalera N.M., Mossad S.B. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (H1N1) virus // *Postgraduate Medicine*. – September 2009. – Vol. 121. - № 5. – P. 43 – 47.
130. Schnitzler S.U. An update on swine-origin influenza virus A/H1N1: a review // *Virus Genes*. - December 2009. – Vol. 39. - № 3. – P. 279 – 292.
131. Sebastian M.R., Lodha R., Kabra S.K. Swine origin influenza (swine flu) // *Indian Journal of Pediatrics*. – August 2009. – Vol. 76. - №8. – P. 833 – 841.
132. Shinde V., Bridges C.B., Uyeki T.M., Shu B. Triple - reassortant swine influenza A (H1) in humans in the United States, 2005 – 2009 // *The New England Journal of Medicine*. – June 2009. – Vol. 360. - №25. – P. 2616 – 2625.

133. Siston A. M., Rasmussen S. A., Honein M. A., et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States // Journal of the American Medical Association. – 2010. - Vol. 303. - P. 1517 – 1525.
134. Tang J.W., Tambyah P.A., Lai F.Y. Differing symptom patterns in early pandemic vs seasonal influenza infections // Archives of Internal Medicine. – May 2010. – Vol. 170. - №10. – P. 861 – 867.
135. Thorner A. R. Epidemiology of pandemic H1N1 influenza («swine influenza») – 2009. [www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-pandemic-h1n1-swine-influenza].
136. Torres-Ramirez A. Pandemic influenza caused by A (H1N1) in pregnant women. – February 2010. – Vol. 12. - №4. – P. 23.
137. Vaillant L., La Ruche G., Tarantola A., Barboza P. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009 // CDC. Euro Surveillance. – 2009. - Vol. 14. - № 33.
138. Valdespino-Gomez J.L., Garcia-Garcia L., de León-Rosales S.P. Vaccines against influenza A (H1N1) pandemic // Archives of Internal Medicine. – November 2009. – Vol. 40. - №8. – P. 693 – 704.
139. Vaqué Rafart J., Gil Cuesta J., Brotons Agulló M. Main features of the new influenza virus a pandemic (H1N1) // Medicina Clinica Journal (Barcelona). – October 2009. – Vol. 133. - №13. – P. 513 – 521.
140. Woo T.M. 2009 H1N1 influenza pandemic // Journal of Pediatric Health Care. – July – August 2010. – Vol. 24. - №4. – P. 258 – 266.
141. World Health Organization. Advice on the use of masks in the community setting in Influenza A(H1N1) outbreaks, May 2009. (<http://www.who.int/csr/resources/publications/Adviceusemaskscommunityrevised.pdf>).
142. World Health Organization. Implementation of the International Health Regulations (2005). Report of the Review Committee on the Functioning of the International Health Regulations (2005) in relation to Pandemic (H1N1) 2009. -

May,

2011.

[[www.paho.org/hg/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=14421&Itemid_CD51/Inf/5\(Eng\)page15](http://www.paho.org/hg/index.php?option=com_docman&task=doc_download&gid=14421&Itemid_CD51/Inf/5(Eng)page15)].

143. Yates L., Pierce M., Stephens S. Influenza A/H1N1 in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant // Health Technology. – 2010. - №14. – 109 – 182 p.