

На правах рукописи

Кошмелёва Елена Александровна

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

14.01.01. – Акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иркутск - 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении Высшего профессионального образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Чита)

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор Белокриницкая Татьяна Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Цхай Виталий Борисович, доктор медицинских наук, профессор (ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета).

Кулинич Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН (ГБОУ ВПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии).

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «___»_____2014 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.nzmedek.ru Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.

Автореферат разослан «___»_____2014 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук,

профессор

Шолохов Леонид Федорович

Общая характеристика работы

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).

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. Среди неблагоприятных исходов беременности имело место увеличение показателей спонтанных выкидышей и преждевременных родов, особенно среди женщин, имевших осложнения гриппа, такие как пневмония. Эпидемиологические исследования указывают на то, что беременность является отягощающим фактором повышенного риска возникновения осложнений гриппа у матери. Также не исключено, что гриппозная инфекция 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 случайные 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. Другие страны также указывают на повышенный риск развития тяжелых форм гриппа среди

беременных женщин. 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).

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, иммунной системах (CDC, 2009).

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 мероприятий остаются до конца не изученными.

Цель исследования. Изучить клиническое течение и исходы беременности и родов у женщин в очаге пандемического гриппа в зависимости от сроков гестации, методов профилактики и 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 заболевания 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 (H1N1)-2009 у беременных умифеновиром, интерфероном альфа-2b в виде назальных капель, ректальных суппозиторий; а также лечения гриппа А (H1N1)09 умифеновиром, осельтамивиром, интерфероном альфа-2b в виде суппозиторий.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлены факторы риска высокой восприимчивости гриппа А (H1N1)09 у матерей, способствующие более неблагоприятному течению и исходам беременности и родов, которыми являются фоновые заболевания органов дыхания, лор-органов и сердечно-сосудистой системы, 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 (H1N1)09 у беременных, увеличение репродуктивных нарушений и потерь после перенесенного гриппа А (H1N1)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.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска высокой восприимчивости гриппа А (H1N1)09 у беременных являются фоновые заболевания органов дыхания, лор-оганов и сердечно-сосудистой системы, ИППП в анамнезе(уреамикоплазменная, хламидийная, цитомегаловирусная инфекции), курение, дефицит или избыток массы тела.
2. Грипп А (H1N1)09 у беременных существенно повышает риск угрозы прерывания беременности в 11,7 раза, плацентарных нарушений в 11,9 раза, 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 такжефармпрофилактикиумифеновиром, или интерфероном альфа-2b в виде назальных капель или ректальных суппозиторияев, способствуют снижению заболеваемости гриппом А (H1N1)09беременных в 2 раза,и обеспечивает впоследствии более благоприятное течение инфекционного процесса.
4. Своевременно начатая противовирусная терапия умифеновирилиосельтамивиром, или интерфероном альфа-2b в виде суппозиторияевобладает высокой эффективностью при лечении гриппа А (H1N1)09у беременных, не оказывает тератогенного эффекта, способствует более благоприятному течению беременности, снижению акушерских и перинатальных потерь.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы представлены и обсуждены на IV Региональном научном форуме«Мать и дитя» (Екатеринбург, 28-30.06.2010), XI Всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва,28.09-01.10.2010), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А(H1N1)09» (Чита, 26-27.10.2010), V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 24-26.11.2010), XIV Международной молодежной научно-практической конференции «Молодежь Забайкалья: молодость, наука, прогресс» (Чита, 27-28.04.2011), XII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 27-30.09.2011), IV Ежегодном

Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 26-28.03.2012), XIII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 25-29.09.2012).

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.

Объем 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 таблиц, иллюстрирована 5 рисунками. Указатель литературы включает 143 источника, из которых 60 отечественных и 83 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В процессе выполнения работы 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 период эпидемии гриппа H1N1 в ноябре–декабре 2009 года в 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 A(H1N1), они были объединены в группу пациенток с гриппом A (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(2009), сказанное выше послужило основанием для постановки диагноза «пандемический грипп», и стало основанием для включения пациенток в группу наблюдения.

Формирование групп производилось на основании срока беременности у женщин, заболевших различными (неосложненными и осложненными) формами гриппа H1N1. Первую группу составили 126 беременных, заболевших гриппом A(H1N1)09 в I триместре, вторую - 236 беременных во II триместре, третью группу - 142 беременных, с гриппом в III триместре гестации. Группу сравнения (4 группа) составили 100 беременных, не заболевших гриппом A(H1N1)09, состоявших на диспансерном учете в это же время, отобранных сплошным методом и сопоставимых по возрасту и паритету.

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.

Всем пациенткам проводились общеклинические, акушерские и клинико-лабораторные методы исследования согласно нормативным стандартам.

Оценка внутриутробного состояния плода производилась по данным ультразвукового, кардиотокографического исследований, доплерометрии кровотока в сосудах системы «мать-плацента-плод».

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 $p = 95\%$.

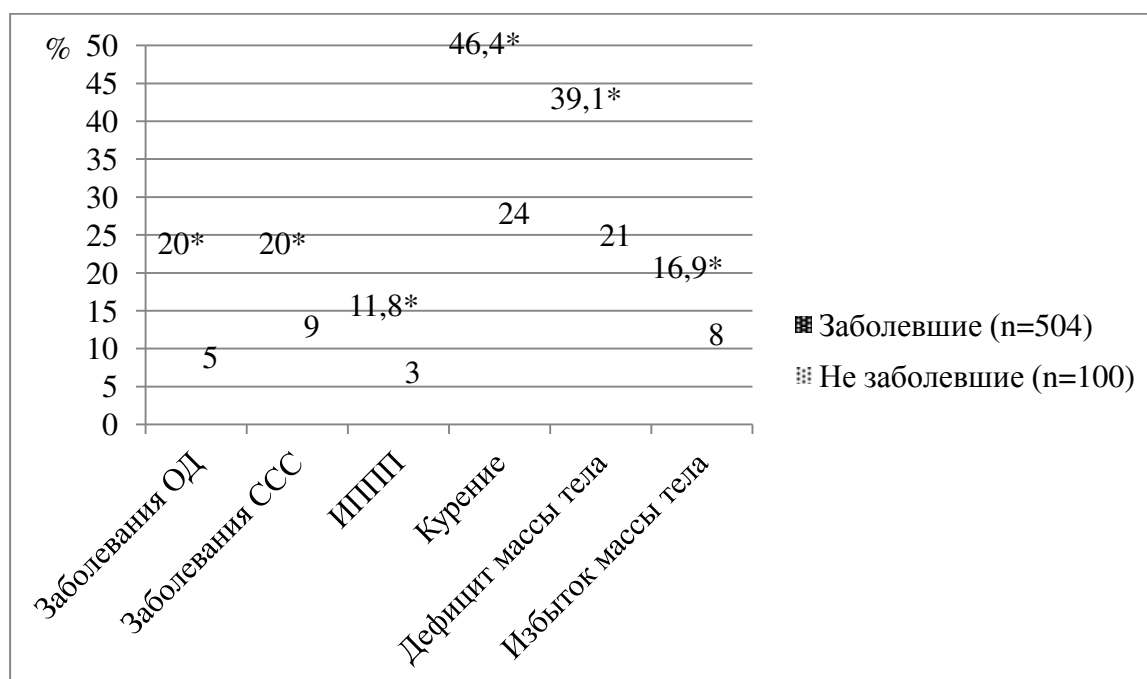
Результаты исследований и их обсуждение

На момент заболевания 25% женщин находились в I триместре беременности, 46,8% ($p\chi^2 I = 0,0001$; $p\chi^2 III = 0,0001$) – во II триместре, 28,2% ($p\chi^2 I > 0,05$) – в III триместре беременности. Обращает внимание, что четверть пациенток (25%) переболели гриппом в ранние сроки гестации – до 12 недель. В связи с чем, данные женщины входят в группу высокого риска по нарушению эмбриогенеза и развития ВПР плода (Кузьмин В.Н. и соавт., 2006; Белокриницкая Т.Е. и соавт., 2010; Moretti M.E. et al., 2005). 46,8% беременных перенесли ОРВИ в сроки от 13 до 27 недель, в период активного процесса плацентации, что, в свою очередь, может быть причиной развития плацентарных нарушений (Трифонов И.В., 2007; Тарбаева Д.А. и соавт., 2012).

Из экстрагенитальной патологии у заболевших гриппом в 4 раза чаще регистрировались заболевания органов дыхания и лор-органов (20% против 5%, $p\chi^2 = 0,001$; ОШ = 4,7, 95% ДИ 1,5 – 6,7;), из которых в порядке ранжирования были хронический бронхит, хронический тонзиллит, хронический гайморит, бронхиальная астма. Заболевания сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония, гипертоническая болезнь) встречались чаще в 2,2 раза (20% против 9%; $p\chi^2 = 0,02$; ОШ = 2,5, 95% ДИ 0,97 – 4,4). У заболевших пандемическим гриппом в 3,9 раза чаще в анамнезе были ИППП (11,8% против 3%, $p\chi^2 = 0,02$; ОШ = 4,3, 95% ДИ 1,4 – 7,1), среди которых были выявлены цервициты уреамикоплазменной этиологии – 17%, хламидийный цервицит – 32%, цитомегаловирусная инфекция – 25,4%. Анализ вредных привычек показал высокий процент курящих в группе пациенток с гриппом: 46,4% против 24% среди незаболевших беременных ($p\chi^2 = 0,005$; ОШ = 2,7, 95% ДИ 1 – 4,1).

Большое количество беременных с гриппом имели исходный дефицит (39,1%) или избыток массы тела (16,9%) по сравнению с незаболевшими гриппом (21% и 8% соответственно) ($p\chi^2 = 0,013$; $p\chi^2 = 0,048$). Аналогичные закономерности выявлены М. Dominiki соавт. (2013).

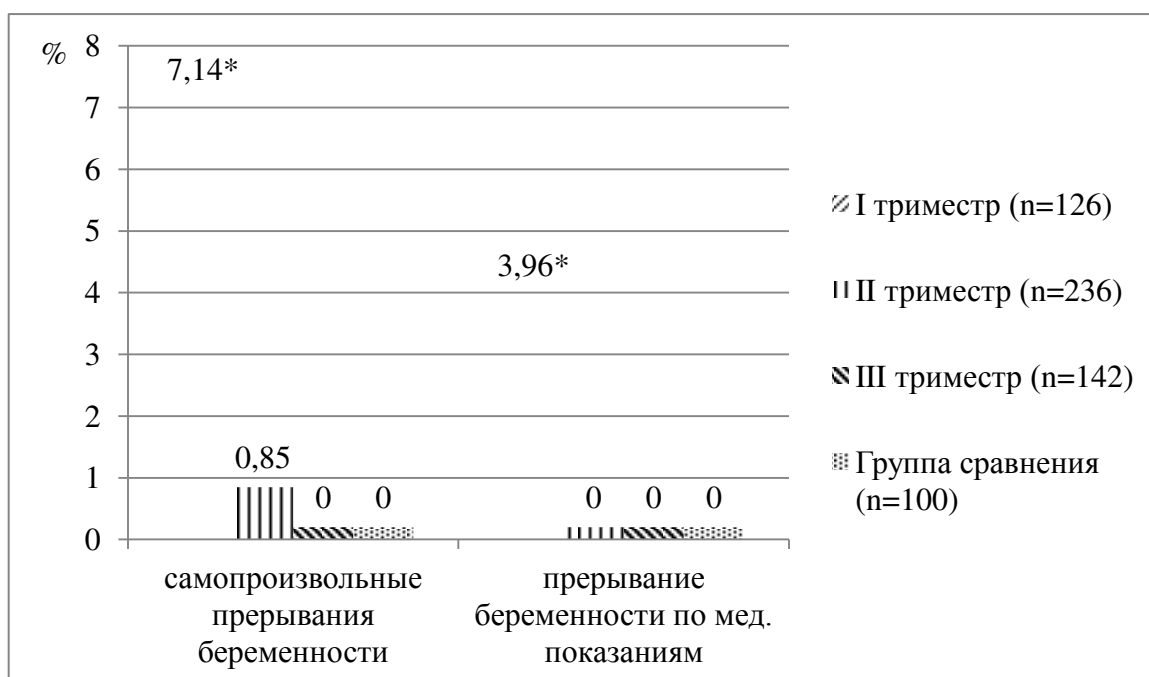
Таким образом, факторами риска высокой восприимчивости гриппа у беременных были фоновые заболевания органов дыхания и лор-органов, ИППП в анамнезе, курение, заболевания сердечно-сосудистой системы, дефицит или избыток массы тела, что усиливало иммунологическую супрессию материнского организма и создавало преморбидный фон для развития тяжелых форм гриппа, что согласуется с данными Н.Н.Чарторижской(2010) (рис.1).



Примечание: различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

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

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 беременных, не заболевших гриппом. После перенесенного гриппа у 5 (3,69%) женщин беременность была прервана по медицинским показаниям в связи с выявленными ВАР плода, такими как гидроцефалия и аномалия развития конечностей, гастрошизис, spina bifida; у 9 (7,14%) пациенток произошли спонтанные аборт в сроки до 12 недель (рис.2).

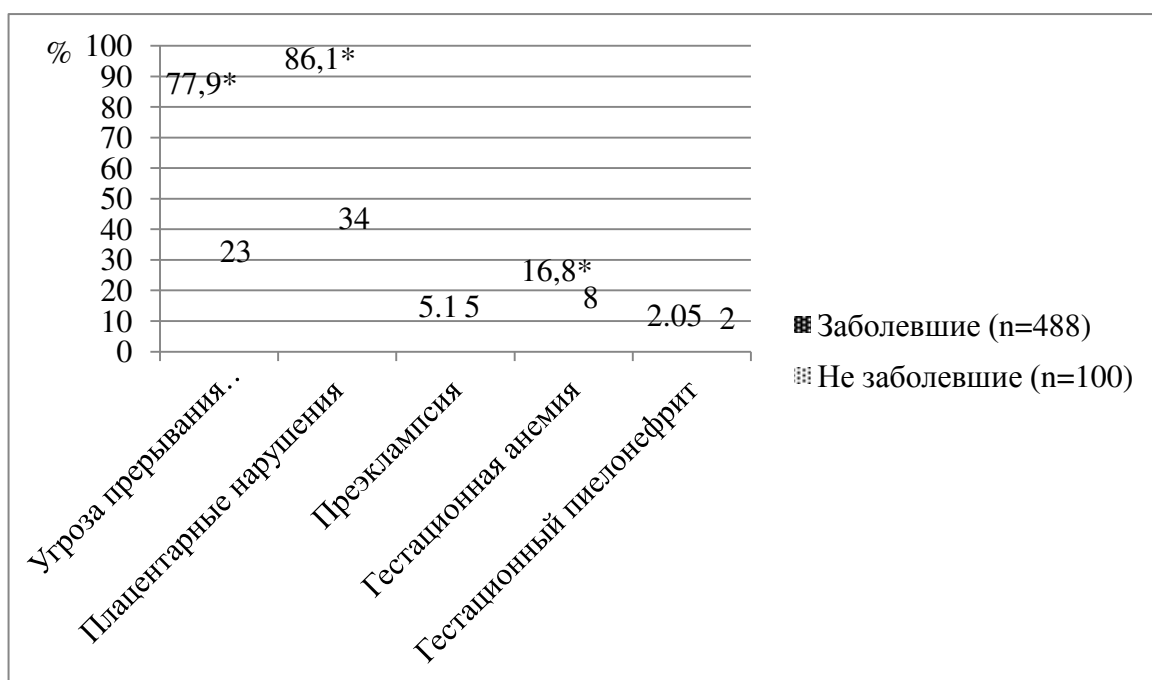


Примечание: различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

Рисунок 2. Прерывание беременности у обследованных женщин

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 у беременных, перенесших грипп, повышался риск развития угрозы прерывания беременности в 3,4 раза (ОШ = 11,7, 95% ДИ 2,1 – 7,2), плацентарных нарушений в 2,5 раза (ОШ = 11,9, 95% ДИ 7,3 – 19,5), гестационной анемии в 2,1 раза (ОШ = 2,2, 95% ДИ 1,04 – 4,8) по сравнению с не заболевшими женщинами (рис. 3).



Примечание: различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

Рисунок 3. Течение беременности при гриппе А (H1N1)09

У 94,4% и 93,6% беременных, перенесших грипп в I и во II триместрах, соответственно, кратно чаще регистрировалась угроза прерывания беременности по сравнению с заболевшими в III триместре – 40,14% ($p\chi^{2\text{I,II}} = 0,0001$). Плацентарные нарушения чаще осложняли III триместр гестации – 92,96% ($p\chi^{2\text{II}} = 0,009$). Распространенным осложнением беременности после перенесенного гриппа у пациенток второй и третьей групп явилась гестационная анемия, 21,8% и 16,9% соответственно ($p\chi^{2\text{I-II}} = 0,0003$; $p\chi^{2\text{I-III}} = 0,005$). Патология амниона в виде маловодия зарегистрирована у 16,7% пациенток, переболевших гриппом во II триместре, и у 11,27% в III триместре беременности ($p\chi^{2\text{I-II}} = 0,0042$; $p\chi^{2\text{I-III}} = 0,05$). ХГП впоследствии чаще диагностировалась у женщин, заболевших во II триместре беременности, – 36,3% ($p\chi^{2\text{II-III}} = 0,05$).

Резюмируя вышесказанное, отметим, что во время сезонных эпидемий гриппа беременные в большей степени предрасположены к развитию осложнений, причем их риск увеличивается при наличии хронических заболеваний. Наши данные совпадают с мнением А.А. Creanga и соавт. (2010) и позволяют заключить, что ОРВИ при беременности следует рассматривать как фактор высокого риска по развитию перинатальной патологии.

Среди включенных в исследование пациенток повышенная частота преждевременных родов пришлась на долю женщин, перенесших грипп во II триместре гестации – 3,4% ($\chi^2_{1-II} = 0,001$; $\chi^2_{II-III} = 0,001$).

Осложненное течение беременности определило и частоту несвоевременного излития околоплодных вод. ПИОВ чаще наблюдалось у беременных с гриппом во II триместре гестации – 11,1% ($\chi^2_{1-II} = 0,01$), РИОВ – у 14,8% при гриппе в III триместре ($\chi^2_{1-III} = 0,028$; $\chi^2_{II-III} = 0,0036$). При анализе течения родов выявлено: слабость родовой деятельности в 6,5 раз чаще регистрировалась у женщин, переболевших гриппом во II – 5,98% ($\chi^2_{1-II} = 0,03$) и у 5,6% в III ($\chi^2_{1-III} = 0,05$) триместрах, чем у 0,9% пациенток, перенесших грипп в I триместре; у родильниц, переболевших гриппом в I – 11,6% ($\chi^2_{1-II} = 0,0013$) и III – 11,27% ($\chi^2_{1-III} = 0,0011$) триместрах дискоординированная родовая деятельность развивалась чаще, по сравнению с заболевшими во II триместре – 2,6%.

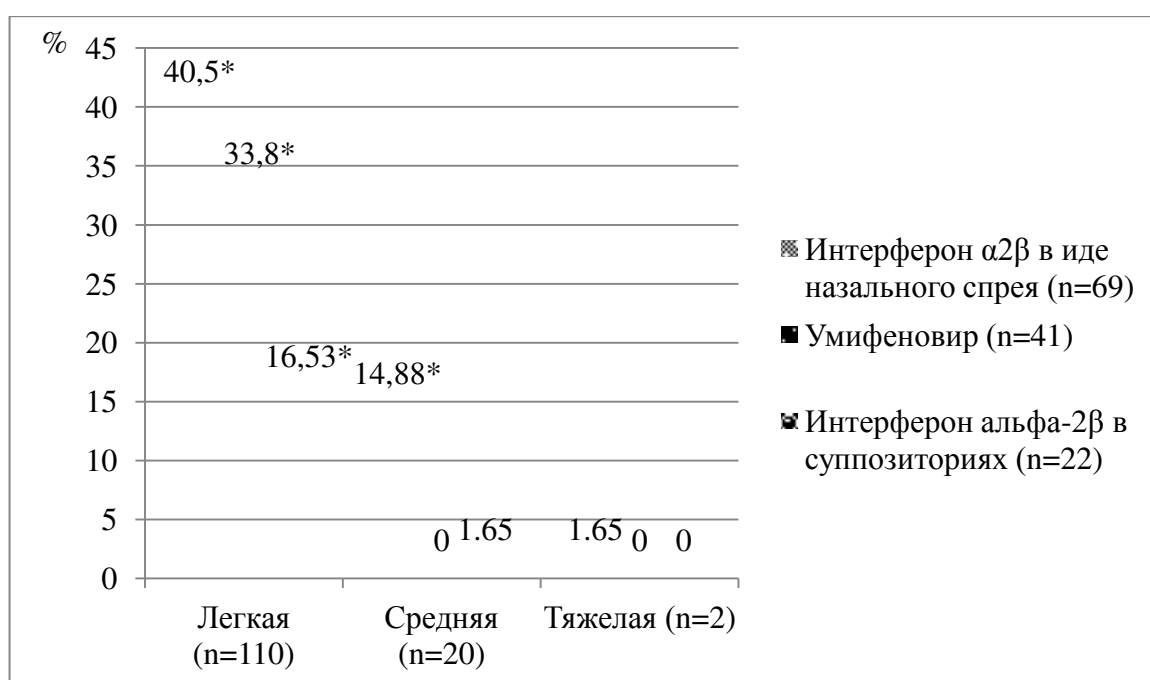
Осложнения послеродового периода у родильниц с гриппом в анамнезе, выявлялись в 5 раз чаще, чем у не заболевших женщин (5,5% против 1%). При этом послеродовый эндометрит и гематометра выявлены только у женщин, перенесших грипп (1,8% и 1,6% соответственно). Наибольшее число осложнений было у женщин, перенесших грипп в III триместре, среди которых регистрировались эндометриты – 4,93% ($\chi^2_{II-III} = 0,004$) и субинволюция матки – 5,6% ($\chi^2_{1-III} = 0,04$; $\chi^2_{II-III} = 0,001$). Наши данные по этому аспекту работы согласуются со сведениями G. Dubagi соавт. (2010) и A.M. Siston и соавт. (2010).

В условиях эпидемии гриппа-2009 в Забайкальском крае сотрудниками Читинской государственной медицинской академии и Министерства здравоохранения Забайкальского края разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных», утвержденный министром здравоохранения Забайкальского края и ректором Читинской государственной медицинской академии 06.11.2009 г., в котором впервые у беременных с гриппом в условиях добровольного информированного согласия был применен противовирусный препарат умифеновир. Согласно протоколу фармакологическая профилактика гриппа А (H1N1)09 у беременных включала: умифеновир по 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 недель, интерферон альфа-2b в виде назального

спрея (разовая доза 3000 МЕ, суточная 15000-18000 МЕ) в течение 2 недель и ректальных суппозиториев по 150 000 МЕ 2 раза в день (суточная доза 300 000 МЕ) в течение 5 суток.

Данные препараты получили 72,2% женщин, включенных в исследование. Фармакологическая профилактика не проводилась у 30,58% (138/497) беременных с гриппом в анамнезе и у 19% (19/100) женщин контрольной группы. Отсутствие фармакологической профилактики в 2,6 раза повышало риск развития гриппа среди беременных (ОШ=1,7, 95% ДИ 1,14 – 2,9). Таким образом, повышение уровня заболеваемости ОРВИ и гриппом среди беременных отмечается в группе, где значительно в меньших объемах проведены профилактические мероприятия.

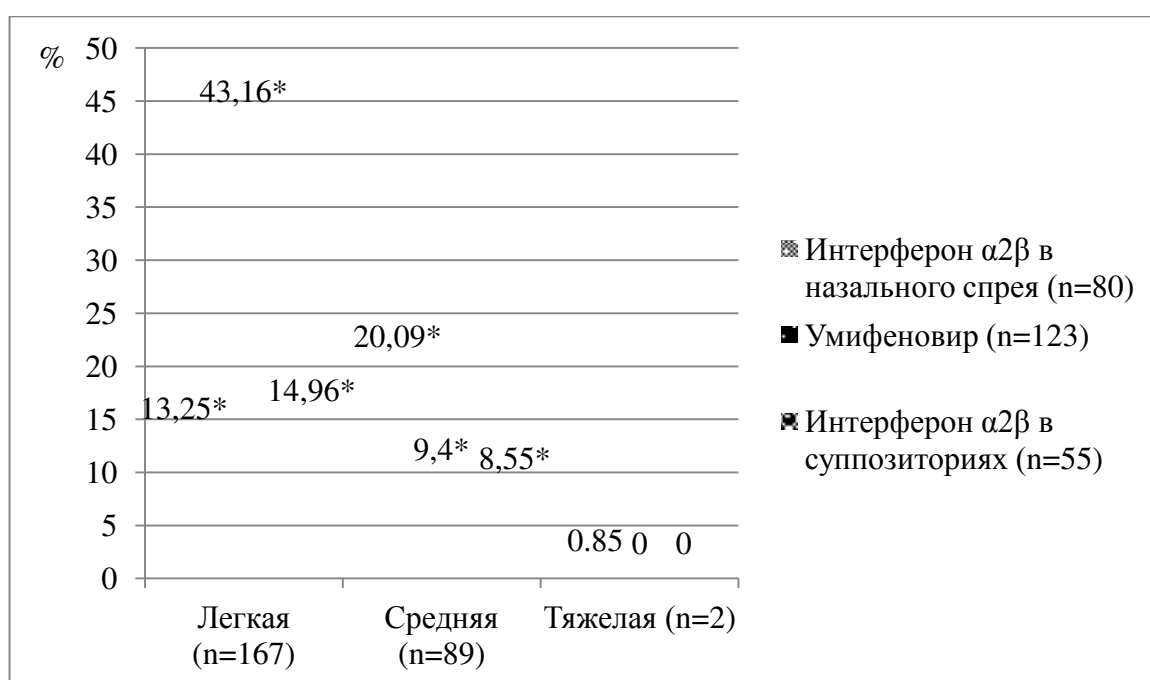
Грипп в легкой форме перенесли 33,8% беременных, применявших умифеновир в I триместре гестации. Ни одна из пациенток со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа, не принимала умифеновир. При использовании интерферона альфа-2b в виде назального спрея 40,5% женщин переболели гриппом в легкой форме и 14,88% - в среднетяжелой ($p\chi^2_{\text{сред}} = 0,0008$; $p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,0006$) и ректальных суппозиториев – 16,53% и 1,65% ($p\chi^2_{\text{сред}} = 0,0002$) соответственно (рис. 4).



Примечание: различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

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

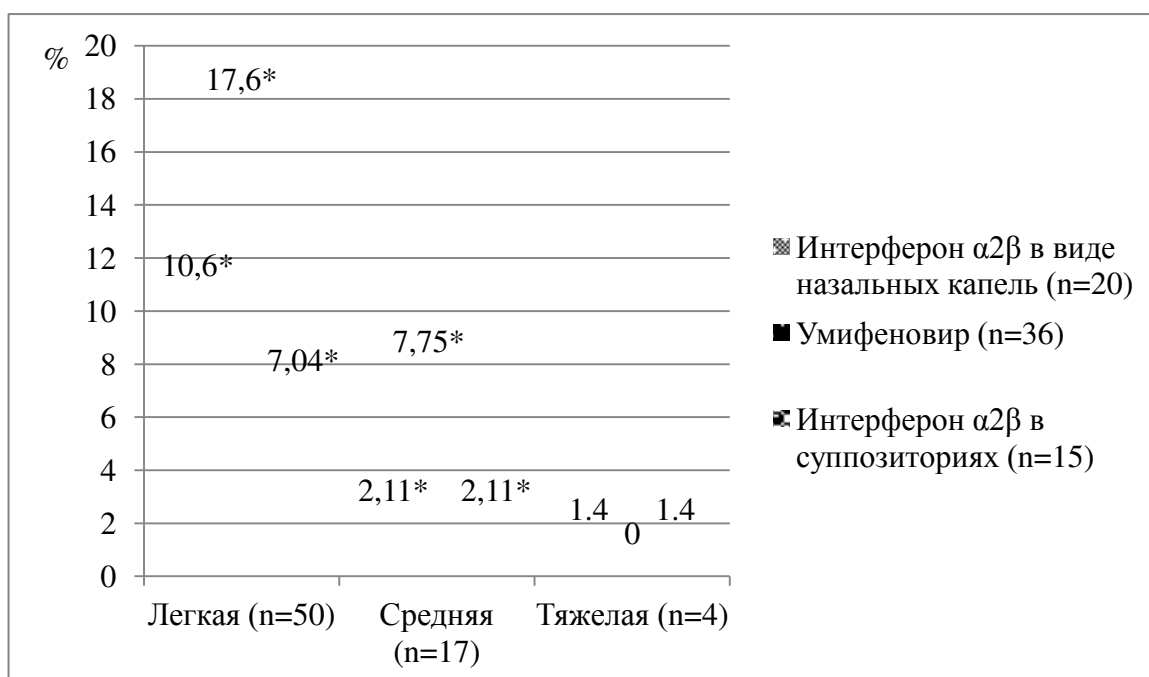
При использовании умифеновира, интерферона альфа-2b в виде назального спрея и ректальных суппозиторий основная часть пациенток второй группы переболели гриппом в легкой форме. При этом ни одна из пациенток с тяжелым гриппом не применяла умифеновир. На фоне профилактики гриппа интерфероном альфа-2b в виде суппозиторий также преобладало легкое течение заболевания (14,96%, $p\chi^2_{\text{сред}} = 0,05$) (рис. 5).



Примечание: различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

Рисунок 5. Степень тяжести гриппа у беременных, переболевших гриппом во II триместре, в зависимости от вида профилактики

При применении умифеновира в III триместре гестации перенесли грипп в легкой форме 17,6% женщин ($p\chi^2_{\text{сред}} = 0,02$), интерферона альфа-2b в виде назального спрея – 10,6% ($p\chi^2_{\text{тяж}} = 0,002$), ректальных суппозиторий – 7,04% ($p\chi^2_{\text{сред}} = 0,05$) (рис. 6).



Примечание: различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

Рисунок 6. Степень тяжести гриппа у беременных, переболевших гриппом в III триместре, в зависимости от вида профилактики

Резюмируя вышесказанное, следует заключить, что противоэпидемические мероприятия и медикаментозная профилактика гриппа A(H1N1)09 снижают вероятность заболеваемости беременных гриппом и обуславливают более благоприятное течение и исход инфекционного процесса

Согласно клиническому протоколу, разработанному в период пандемии в Забайкальском крае, противовирусная терапия гриппа у беременных включала: умифеновир по 200 мг 4 раза в день (каждые 6 часов) в течение 7 – 10 дней, интерферон альфа-2b в виде ректальных суппозиторий по 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 в течение 5 дней.

Среди переболевших гриппом в I триместре и не получавших в лечении умифеновир, в 4,6 раза чаще выявлялась хроническая гипоксия плода – 24,61% ($p\chi^2 = 0,009$; ОШ = 5,9, 95% ДИ 1,6 – 21,4) и в 6 раз чаще СЗРП – 10,77% ($p\chi^2 = 0,06$; ОШ = 6,6, 95% ДИ 0,9 – 56,06). При использовании умифеновира случаев самопроизвольных абортов и несостоявшихся выкидышей не встречалось. При использовании в лечении интерферона альфа-2b в виде суппозиторий не было случаев преждевременных родов, самопроизвольных и несостоявшихся

выкидышей, также в 3,2 раза реже встречалась хроническая гипоксия плода (8,4% против 26,96%; ОШ= 4,03 95% ДИ 1,3 – 12,1; $p\chi^2 = 0,031$). При использовании осельтамивира самопроизвольных и несостоявшихся выкидышей, СЗРП не встречалось, в 3,3 раза реже выявлялась ХГП (6,67% против 21,7%, $p\chi^2 = 0,009$).

При назначении умифеновира для лечения гриппа А (H1N1) во II триместре беременности, отмечено снижение частоты преждевременных родов (2,3% против 15%, $p\chi^2 = 0,0007$) и СЗРП (6,9% против 16,67%, $p\chi^2 = 0,046$). В этой группе не были зарегистрированы перинатальные потери. У 80,3% женщин, получавших в лечении интерферон альфа-2b в виде суппозиторий, не отмечено самопроизвольных выкидышей, в 3,3 раза реже возникали преждевременные роды, в 2,3 раза реже – хроническая гипоксия плода (33,5% против 76,09%, $p\chi^2 = 0,0019$) и в 4,6 раза реже – задержка развития плода (5,35% против 26,09%, $p\chi^2 = 0,0004$). В группе беременных, получавших во II триместре осельтамивир, отсутствовали самопроизвольные выкидыши, была ниже частота хронической гипоксии плода в 1,3 раза (30,4% против 38,86%, $p\chi^2 = 0,0001$).

У беременных, переболевших гриппом в III триместре и пролеченных умифеновиром, впоследствии наблюдалось снижение частоты СЗРП в 3 раза, по сравнению с женщинами, не получавшими умифеновир (5,38% против 16,3%, $p\chi^2 = 0,05$).

Сочетанное применение препаратов этиотропного и иммунокорригирующего действия в ранние сроки заболевания позволяет получить максимальный клинический эффект (Осидак Л.В. и соавт., 2009).

Профилактика гриппа умифеновиром была проведена у 40,2% из числа заболевших гриппом и у 33% 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 впоследствии не выявлено.

Период ранней постнатальной адаптации был неосложненным только у 16% новорожденных от заболевших матерей, в группе сравнения – у 7% ($\chi^2 = 62,4$, $p\chi^2 = 0,000$). У младенцев от матерей, перенесших пандемический грипп А (H1N1) 09, в 5,3 раза чаще развились осложнения: церебральная ишемия – 81,6% ($p\chi^2 = 0,0000$; ОШ = 91,6, 95% ДИ 29,1 – 154,1), внутриутробная пневмония – 15,4% ($p\chi^2 = 0,0003$; ОШ =

18, 95% ДИ 2,5 – 121,5), гипербилирубинемия – 15% ($p\chi^2 = 0,0003$; ОШ = 18, 95% ДИ 2,5 – 121,5), судорожный, вегето-висцеральный – 35,7% ($p\chi^2 = 0,0000$; ОШ = 55, 95% ДИ 7,69 – 74,3) и геморрагический – 7,2% ($p\chi^2 = 0,024$; ОШ = 7, 95% ДИ 0,99 – 49,8) синдромы, РДС – 7,2% (ОШ = 7, 95% ДИ 0,99 – 49,8).

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

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. После гриппа в III триместре беременности чаще развивались ПОНРП, гестационная анемия.

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 суппозиториев 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 суппозиториев – 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(Н1N1)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 (Н1N1)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 суппозиториев по 500 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 суток.

3. С целью противовирусной терапии гриппа А (Н1N1)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 суппозиториев – 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих научных рецензируемых журналах, определенных ВАК Минобрнауки РФ:

1. Проблемы репродукции в условии пандемии гриппа 2009 в Забайкальском крае/ Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Чарторижская Н.Н. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – №6(76) Часть 2. – С. 20-22.
2. Профилактика высокопатогенного гриппа А(Н1N1) у беременных/ Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Мурикова Е.А. // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – №1. – С.175-177.
3. Оценка факторов риска и эффективности профилактических мероприятий у беременных в период пандемии гриппа А(Н1N1)09 / Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю. // Доктор. Ру. – 2011. – №9(68). – С.82-86.
4. Осложненные формы пандемического гриппа А(Н1N1)09 у беременных / Белокриницкая Т.Е., Трубицына А.Ю., Кошмелева Е.А. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – №1(77) Часть 1. – С.25-29.
5. Ранние сроки беременности и пандемический грипп А(Н1N1)09 / Белокриницкая Т.Е., Золотухина А.О., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю. // Вестник РУДН. – 2011. – №5. – С.103-110.
6. Акушерские и перинатальные исходы при осложненных формах гриппа А(Н1N1) у беременных / Белокриницкая Т.Е., Трубицына А.Ю., Кошмелева Е.А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – №5. – С.94-98.
7. Беременность и роды в очаге пандемического гриппа А(Н1N1)09 / Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю.// Вестник РУДН. Серия «Медицина. Акушерство и гинекология». – 2012. – №5. – С.18-24.

Публикации в прочих изданиях:

1. Фармакологическая профилактика гриппа у беременных в условиях пандемии-2009 / Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Воробец Е.Б. // Матер. Всерос. науч.-прак. конф. с междунар. участием «Итоги эпидемии гриппа АН1N1» - Чита. – 2010. – С.30-32.
2. Факторы риска заболеваемости беременных гриппом в период пандемии 2009 / Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Пенъевская Е.А. //

- Матер. IV регионального науч. форума «Мать и дитя». – Екатеринбург. – 2010. – С.32-33.
3. Оценка эффективности профилактики и лечения гриппа у беременных в период пандемии-2009 года / Белокриницкая Т.Е., Чарторижская Н.Н., Лига В.Ф., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю. // Эффективная фармакотерапия. – 2010. – №3. – С.52-55.
 4. Факторы риска заболеваемости беременных гриппом в период пандемии-2009 / Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Пенъевская Е.А. // Матер. XI Всерос. форума «Мать и дитя». – Москва. – 2010. – С.26-27.
 5. Беременность в условиях пандемии гриппа-2009 в забайкальском крае: эпидемиология и особенности течения процесса гестации / Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Чарторижская Н.Н. // Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Итоги эпидемии гриппа АН1N1» - Чита. – 2010. – С.27-30.
 6. Анализ случаев осложненных форм гриппа А(Н1N1) у беременных в период пандемии в Забайкальском крае /Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Хавень Т.В., Трубицына А.Ю., Кошмелева Е.А. // Матер. IV регионального науч. форума «Мать и дитя». – Екатеринбург. – 2010. – С.33-34.
 7. Высокопатогенный грипп А(Н1N1), осложненный пневмонией, у беременных: факторы риска, течение и исходы / Белокриницкая Т.Е., Трубицына А.Ю., Лига В.Ф., Хавень Т.В., Чарторижская Н.Н., Кошмелева Е.А.// Матер. V Национального конгресса терапевтов. – Москва. – 2010. – с.29.
 8. Грипп А(Н1N1), осложненный пневмонией, беременность / Трубицына А.Ю., Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Хавень Т.В., Ахметова Е.С., Кошмелева Е.А. // Матер.Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Итоги эпидемии гриппа АН1N1» - Чита. – 2010. – С.43-45.
 9. Опыт профилактики гриппа у беременных в условиях пандемии-2009/ Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Воробец Е.Б. // Матер. V Национального конгресса терапевтов. – Москва. – 2010. – С.28-29.
 10. Фармпрофилактика гриппа А(Н1N1) у беременных и перинатальные исходы/ Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Мурикова Е.А.//

Всерос. конгресс Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы. – Москва. – 2011. – С.9-11.

- 11.Эффективность и безопасность препарата арбидол при профилактике и лечении гриппа А(Н1N1) у беременных / Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Мурикова Е.А.// Матер. XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 11-15 апреля 2011 года – Москва. – 2011. – С.169.
- 12.Здоровый образ жизни и заболеваемость тяжелыми формами гриппа А (Н1N1) / Трубицына А.Ю., Кошмелева Е.А., Белокриницкая Т.Е. // Матер. XIV Междунар. молодежной науч.-прак. конф. «Молодежь Забайкалья: молодость, наука, прогресс». – Чита. – 2011. – С.56-58.
- 13.Роль женской консультации в профилактике материнской и перинатальной смертности в очаге пандемического гриппа /Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Мурикова Е.А.// Всероссийский конгресс Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы. – Москва. – 2011. – С.132-134.
- 14.Репродуктивные проблемы и потери в очаге пандемического гриппа А(Н1N1)09 /Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю., Чарторижская Н.Н. // Матер. V Междунар. конгресса по репродуктивной медицине. – Москва. – 2011. – С. 10-11.
- 15.Анализ акушерских и перинатальных исходов при различных вариантах пандемического гриппа А/Н1N1/sw у беременных / Белокриницкая Т.Е., Кошмелева Е.А., Мурикова Е.А., Трубицына А.Ю. // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – Москва. – 2012. – С. 46-47.

Список условных сокращений

ВАР – врожденные аномалии развития

ВПР – врожденные пороки развития

ИППП – инфекции, передаваемые половым путем

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

МЕ – международная единица

МУЗ – муниципальное учреждение здравоохранения

ОД – органы дыхания

ОРВИ – острые респираторно-вирусные инфекции

ПИОВ – преждевременное излитие околоплодных вод

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РДС – респираторный дистресс-синдром

РИОВ – раннее излитие околоплодных вод

СЗРП – синдром задержки развития плода

ССС – сердечно-сосудистая система

США – Соединенные Штаты Америки

ХГП – хроническая гипоксия плода