
РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ И ПАНДЕМИЧЕСКИЙ ГРИПП А(Н1N1)09

Т.Е. Белокриницкая, А.О. Золотухина, Е.А. Кошмелева,
А.Ю. Трубицына, Е.А. Фесик

Читинская государственная медицинская академия
Кафедра акушерства и гинекологии
Кафедра патологической анатомии
ул. Горького, 39-а, Чита, Россия, 672007

Изучено течение беременности у 159 пациенток, перенесших грипп А(Н1N1)09 на ранних сроках гестации. Группу сравнения составили 100 беременных, которые в это же время были в очаге эпидемии в I триместре гестации и не заболели гриппом. Репродуктивные потери в I триместре беременности составили 32,1% (в группе сравнения – 0%). Аномалии развития плода и спонтанные аборт чаще возникали при гриппе у матери на 5–8-й неделях гестации. Обнаружена зависимость между лихорадкой у матери и ранними потерями беременности. Не выявлено взаимосвязи между гипертермией у беременной и аномалиями развития плода. У пациенток с гриппом в I триместре гестации впоследствии чаще развивались маловодие, синдром задержки развития плода второй степени и преждевременные роды. Профилактика и лечение гриппа противовирусным препаратом Арбидол® в ранние сроки беременности снизила частоту спонтанных абортов и не оказывала тератогенного действия на эмбрион.

Ключевые слова: грипп А(Н1N1), ранние сроки беременности.

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются самыми массовыми заболеваниями человека. По данным статистики, их доля в общей структуре инфекционной патологии в России превышает 90%, с ними связан целый ряд медицинских, социальных и экономических проблем. К наиболее значимым ОРВИ относится грипп, эпидемии которого являются частью глобального эпидемического процесса. В течение последних двух лет, как в России, так и в мире в целом, наиболее острой является проблема гриппа, вызванного штаммом высокопатогенного вируса Н1N1/Калифорния/04/09.

Первая эпидемия пандемического цикла вируса гриппа А(Н1N1)09 в Забайкальском крае была объявлена с 5 октября 2009 г. и продлилась 12 нед. В целом в период эпидемии заболели гриппом 27,9% (2394/8570) беременных, из числа состоявших на диспансерном учете в женских консультациях Забайкалья. Эта величина существенно превысила аналогичный показатель в общей популяции забайкальцев – 11,8% ($p\chi^2 < 0,05$). В административном

центре Забайкальского края г. Читы удельный вес заболевших беременных составил 24%, в то время как у жителей города – 15,5% ($p\chi^2 < 0,05$). Грипп у беременных протекал тяжелее и в 2,47 раза чаще осложнился пневмониями (9,4% случаев против 3,8% в популяции, $p\chi^2 < 0,05$). Летальность от гриппа среди заболевших беременных составила 0,12% и была в 2,5 раза выше, чем в общей популяции – 0,05% ($p\chi^2 < 0,05$). Таким образом, согласно критериям ВОЗ, эпидемия гриппа-2009 в Забайкальском крае расценена как тяжелая.

При изучении влияния сезонного гриппа на плод установлено, что при данных инфекциях редко развивается вирусемия, а трансплацентарная передача вируса достаточно редка [2; 3; 5; 11]. Имеются весьма противоречивые данные о влиянии гриппа у матери на плод. Одни авторы отмечают, что заболевание матери гриппом может повышать риск врожденных пороков развития у детей, таких как анэнцефалия, атрезия пищевода, анофтальмия/микрофтальмия, расщепление губы или неба, дефект нервной трубки и пороки сердечнососудистой системы [3–6]. Другие исследователи не обнаружили никакого риска врожденных аномалий плода, обусловленных вирусом гриппа у матери [10]. Ряд ученых связывают эмбриотоксическое влияние гриппа с лихорадкой у матери, которая часто сопровождает инфекцию [3; 4; 8]. Исследования на животных доказывают, что гипертермия повышает риск развития дефектов нервной трубки [10].

В современной литературе отсутствуют сведения о влиянии гриппа А(Н1N1)09 на беременность ранних сроков, что и определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: оценить влияние пандемического гриппа А(Н1N1)09 в ранние сроки гестации на течение и исходы беременности.

Материалы и методы. Проведен анализ течения и исходов беременности у 222 женщин, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях г. Читы и находившихся в I триместре гестации в период эпидемии гриппа А(Н1N1)09. Основную группу составили 122 женщины, заболевшие пандемическим гриппом А, группу сравнения – 100 беременных, которые не заболели гриппом. Дополнительно проанализирована медицинская документация 54 беременных, не состоявших на учете по беременности и поступивших в гинекологические отделения г. Читы в период эпидемии гриппа с самопроизвольными выкидышами в I триместре гестации. Все включенные в исследование пациентки были отобраны сплошным методом.

Морфологические исследования abortивного материала ($n = 46$) и последов ($n = 101$) проведены по стандартной методике в лаборатории эмбриофетальной патологии ГУЗ «Краевое патологоанатомическое бюро г. Читы».

Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовались критерий χ^2 , двусторонний точный метод Фишера и t-критерий. Результаты считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. У 7,4% (9/122) беременных, из числа состоявших на учете в женских консультациях, в остром периоде гриппа и раннем постэпидемическом периоде, произошли спонтанные аборты в I триместре гестации (в группе сравнения – 0%, $p\chi^2 = 0,00$). Пандемический грипп А(H1N1)09 так же был причиной прерывания беременности у 68,5% (37/54) пациенток, поступивших в период эпидемии в гинекологические стационары с самопроизвольными выкидышами в I триместре гестации. При этом у 72% (27/37) женщин на момент госпитализации имелись клинические проявления гриппа А, а 28% (10/37, $p\chi^2 < 0,05$) больных указали не недавно перенесенную ОРВИ.

При ранжировании сроков гестации, на которых возник грипп А(H1N1)09, установлено, что наибольшее число ранних потерь беременности возникло при инфекции у матери в сроки 5–8 нед.: до 4 нед. – 6,5% (3/46), 5–6 нед. – 39,1% (18/46), 7–8 нед. – 39,1% (18/46), 9–10 нед. – 15,3% (7/46), 11–12 нед. – 0% (рис. 1).

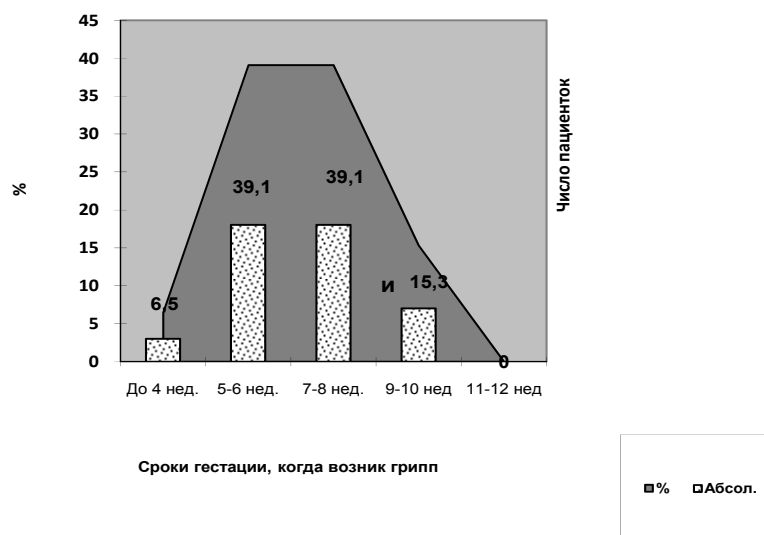


Рис. 1. Распределение пациенток со спонтанными абортами по неделям гестации, когда возник грипп

После гриппа, перенесенного на 5–6-й нед. гестации, 2,5% (3/122) женщин прервали беременность искусственным абортом в срок 12 нед. в связи с выявленными аномалиями развития плода (гастрошизис, гидроцефалия, аномалии конечностей; в группе сравнения – 0%, $p\chi^2 = 0,000$); у 1,6% (2/122) женщин, перенесших грипп на 7–8-й нед. гестации, беременности прерваны позже (на 21–22-й неделях) в связи с диагностированными аномалиями раз-

вития плода (в обоих случаях сходные аномалии лицевого черепа, деформации конечностей, умеренная гидроцефалия, *spina bifida*; в группе сравнения 0%, $p\chi^2 = 0,00$).

Следует особо отметить, что ни у одной беременной, получавшей фармакологическую профилактику гриппа Арбидолом® (63/222, в том числе 30/122 из числа заболевших гриппом и 33/100 из числа не заболевших гриппом), не было спонтанных прерываний беременности и впоследствии не выявлено аномалий развития эмбрионов и плода. Грубые аномалии развития плодов выявлены у 4,1% (5/122) беременных, спонтанные аборт произошли у 28,9% (46/159) женщин, не проводивших профилактику гриппа противовирусными препаратами и переболевших гриппом, (среди получавших Арбидол®, Гриппферон®, Виферон® и перенесших грипп – 0%, в группе не заболевших гриппом беременных – 0%, все $p\chi^2 = 0,00$).

В отличие от J.P. Mullooly и соавт. (1986), P.D. Griffiths и соавт. (1989), мы не обнаружили взаимосвязи лихорадки у матери с аномалиями развития плода. Все пациентки с развившимися впоследствии аномалиями плода (5/122) перенесли грипп в легкой форме и имели субфебрильную температуру, которую успешно купировали приемом парацетамола.

В когорте обследованных нами беременных спонтанные аборт, напротив, чаще возникали при среднетяжелом (69,6%, 32/46) и тяжелом (17,4%, 8/46) течении гриппа, который сопровождался фебрильной и гектической лихорадкой, не поддающейся коррекции жаропонижающими препаратами.

Гистологические исследования абортивного материала при ранних потерях беременности на фоне гриппа выявили наличие тяжелых нарушений во внезародышевых органах эмбриона. Морфологически вирусное поражение децидуальных клеток и трофобласта характеризовалось резким увеличением размеров клеток (2–4 раза), цитоплазма которых была слабоокисфильной с базофильной зернистостью (рис. 2), в части случаев – плотной ацидофильной, ядра крупные, светлые с наличием цитоплазматических включений. В базальной пластинке присутствовали зоны коагуляционного некроза, умеренная лимфоцитарная воспалительная инфильтрация с примесью макрофагов и плазматических клеток (рис. 3), в сосудах – выраженные муфтообразные периваскулярные инфильтраты, деструктивные изменения эндотелия (рис. 4), дезорганизации волокон стромы (базальный децидуит). Строма ворсин с отеком, фибропластической реакцией, лимфоцитарной инфильтрацией. В хориальном эпителии выявлены скопления клеток с крупными светлыми ядрами и слабоокисфильной цитоплазмой. В сосудах ворсин – отек эндотелия с аналогичным укрупнением клеток, слущивание, дистрофические изменения стенок. Во всех случаях определялись кровоизлияния различной степени давности.

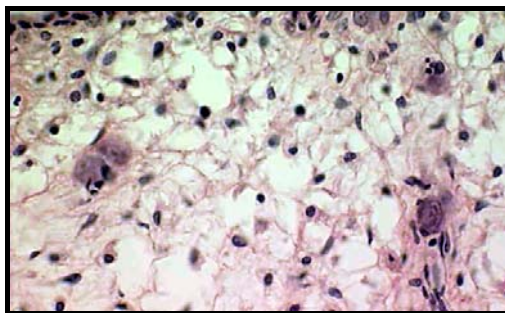


Рис. 2. Вирусное поражение децидуальных клеток – крупные клетки со светлыми ядрами

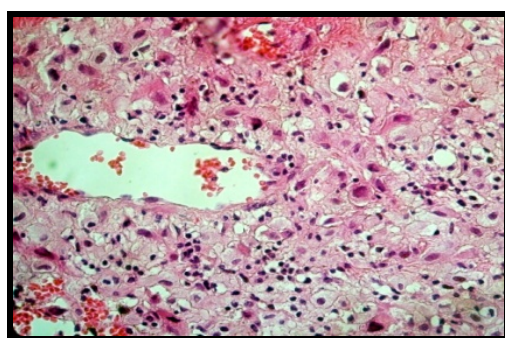


Рис. 3. Лимфоидно-макрофагальная инфильтрация в базальной пластинке и крупные «гриппозные» клетки

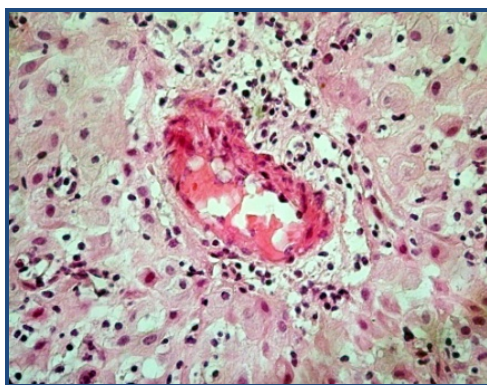


Рис. 4. Деструктивные изменения стенок сосудов и периваскулярные инфильтраты

Таким образом, репродуктивные потери у беременных, перенесших грипп А(H1N1)09 в ранние сроки гестации, составили 32,1% (51/159, в группе сравнения – 0%, $p\chi^2 = 0,00$). Исходя из этого, дальнейший анализ течения беременности мы проводили у 108 пациенток, перенесших грипп, и у 100 женщин, не заболевших пандемическим гриппом.

Наблюдения показали, что последующее течение беременности у женщин, перенесших грипп в I триместре гестации, в целом, практически не отличалось от такового в контрольной группе. В сравниваемых группах с одинаковой частотой развились гестозы – 4,6% (5/108) среди переболевших гриппом и 5% (5/100, $p\chi^2 > 0,05$) в группе сравнения; угроза прерывания беременности соответственно в 25,9% (28/108) и 23% (23/100, $p\chi^2 > 0,05$); гестационные анемии в 7,4% (8/108) и 10% (10/100, $p\chi^2 > 0,05$); гестационные пиелонефриты в 1,9% (2/108) и 2% (2/100, $p\chi^2 > 0,05$); многоводие в 2,8% (3/108) и 4% (4/100, $p\chi^2 > 0,05$). Субкомпенсированная форма хронической фетоплацентарной недостаточности выявлена у 27,8% (30/108) беременных с гриппом в анамнезе и у 21% (21/100, $p\chi^2 > 0,05$) беременной группы сравнения; хроническая гипоксия плода соответственно в 25% (27/108) и 21% (21/100, $p\chi^2 > 0,05$); синдром задержки развития плода – в 3,7% (4/108) и 4% (4/100, $p\chi^2 > 0,05$). Роды в срок наступили у 99,1% (107/108) женщин с гриппом в анамнезе и у 100% (100/100, $p\chi^2 > 0,05$) беременных группы сравнения.

У пациенток с гриппом в I триместре гестации впоследствии чаще развивалось маловодие – 4,6% (5/108) против 2% (2/100, $p\chi^2 < 0,05$) в группе сравнения; преждевременные роды – 0,9% (1/108) против 0% (0/100, $p\chi^2 = 0,00$). Кроме того, у беременных, не заболевших гриппом, ни в одном случае не было синдрома задержки развития плода второй степени (0%, 0/100), в то время как в основной группе это осложнение зарегистрировано в 1,9% (2/108, $p\chi^2 = 0,00$) у матерей с тяжелым гриппом в анамнезе.

Несмотря на отсутствие различий в частоте большинства акушерских осложнений у пациенток с гриппом в I триместре гестации и у не заболевших гриппом женщин, нами выявлены статистически значимые отличия в результатах морфологического исследования их последов. Так, при морфологическом исследовании 48 последов от матерей с легкой формой гриппа в I триместре в 81% (39/48) отмечено поражение базальной децидуальной пластинки с гигантоклеточным патоморфозом, распространенными виллуситами, с гиперпластическими и деструктивными изменениями хориального синцития (в группе сравнения – 8%, 4/50, $p\chi^2 < 0,001$). У 33% (16/48) женщин с гриппом в анамнезе обнаружены выраженные признаки хронической фетоплацентарной недостаточности (в группе сравнения – 8%, 4/50, $p\chi^2 < 0,001$); у 29% (14/48) – нарушение созревания ворсинчатого хориона (диссоциированный вариант) (в группе сравнения – 2%, 1/50, $p\chi^2 < 0,001$); у 2% (1/48) – агенезия одной артерии пуповины (в группе сравнения 0%, 0/50, $p\chi^2 = 0,00$). В 12,5% (6/48) наблюдений в экстраплацентарных плодных оболочках от матерей с гриппом были типированы четкие морфологические признаки вирусного поражения (в группе сравнения – 0%, 0/50, $p\chi^2 = 0,00$). При исследовании 3 плацент от женщин с тяжелой формой гриппа, у которых впоследствии возникли преждевременные роды (1) и задержка развития плода второй степени (2), отмечены выраженные морфологические призна-

ки декомпенсированной плацентарной недостаточности: строма ворсин бедна клеточными элементами, преобладают явления ее фиброза, выражен периваскулярный фиброз, капилляры в плаценте занимают преимущественно аксиальное положение, уменьшено число синцитиокапиллярных мембран, которые чрезвычайно утолщены.

Таким образом, включение компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте при гриппе, перенесенном матерью в I триместре гестации, обеспечили пролонгирование беременности и невысокую частоту развития акушерских осложнений.

Выводы:

1. Грипп А(H1N1)09 в ранние сроки гестации, сопряжен с высокой частотой репродуктивных потерь (32,1%). Неблагоприятные исходы беременности в виде аномалий развития плода и спонтанных абортот возникли при гриппе А(H1N1)09, перенесенном на 5–8-й неделях гестации.

2. Существует зависимость между тяжестью течения гриппа у матери, выраженностью и длительностью лихорадки и ранними потерями беременности. Не выявлено закономерностей между частотой развития лихорадки у беременной и аномалиями развития плода.

3. Морфологически вирусное поражение децидуальных клеток и трофобласта при ранних сроках беременности характеризовалось увеличением размеров клеток в 2–4 раза, зонами коагуляционного некроза в базальной пластинке, выраженными периваскулярными инфильтратами в сосудах, деструктивными изменениями эндотелия и дезорганизацией волокон стромы (базальный децидуит).

4. У беременных, перенесших пандемический грипп А(H1N1)09 на ранних сроках гестации, включение компенсаторно-приспособительных реакций в последе, позволило пролонгировать беременность до ее физиологического срока.

5. У пациенток с гриппом в I триместре гестации впоследствии чаще развивались маловодие, синдром задержки развития плода второй степени и преждевременные роды.

6. Профилактика и лечение гриппа противовирусным препаратом Арбидол® в ранние сроки беременности снижает частоту спонтанных абортот и не оказывает тератогенного действия на эмбрион.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. – М., 2007.
2. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. – М., 2009.
3. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. – М.: Дипак, 2005.
4. Трифонов И.В. Грипп и беременность // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 35–37.
5. Радзинский В.Е. Руководство к практическим занятиям по акушерству. – М., 2007.

6. Радзинский В.Е., Ордяниц И.М., Оразмурадов А.А. Женская консультация. – 2-е изд. – Петрозаводск, 2007.
7. Acs N., Banhidy F., Puho E.H., Czeizel A.E. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring // *Birth. Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2005. – № 73. – P. 989–996.
8. Edwards M.J. Review: hyperthermia and fever during pregnancy // *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.* – 2006. – № 76. – P. 507–516.
9. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al. H1N1-2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // *Lancet.* – 2009. – № 374. – P. 451–458.
10. Moretti M.E., Bar-Oz B., Fried S., Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis // *Epidemiology.* – 2005. – № 16. – P. 216–219.
11. Zou S. Potential impact of pandemic influenza on blood safety and availability // *Transfus Med. Rev.* – 2006. – № 20. – P. 181.

EARLY PREGNANCY AND PANDEMIC FLU A (H1N1)09

**T.E. Belokrinitskaya, A.O. Zolotuhina, E.A. Koshmeleva,
A.Y. Trubitcina, E.A. Fesik**

Department of Obstetrics & Gynecology
Department of Pathology
Chita State Medical Academy
Gorky Str., 39-a, Chita, Russia, 672007

We studied the course of pregnancy at 159 patients with flu A(H1N1)09 on early pregnancy terms. Control group consisted of 100 pregnant without flu which were in I-st trimester of gestation in the center of a pandemic flu during the same time. Reproductive losses in I trimester of pregnancy complicated by flu A(H1N1)09 were 32,1% (in a control group – 0%). Fetus malformations and spontaneous abortions are more often arose at a flu on 5–8th weeks of gestation. There is a dependence between the mother's fever and early losses of pregnancy. There is not interrelation between a hyperthermia at the pregnant and fetus malformations. Oligohydramnion, II-nd stage of fetal hypotrophy and preterm labor are more often developed subsequently at patients with a flu A(H1N1)09 in I trimester of pregnancy. Preventive maintenance and flu treatment by an antiviral drags of Arbidolum in early terms of pregnancy reduces frequency of spontaneous abortions and doesn't render teratogenic influence.

Keywords: flu A(H1N1)09, early pregnancy terms.