

Л.Н. Приступа, д.м.н., професор Медичний інститут Сумського державного університету

Особливості клінічного перебігу та лікування грипу H1N1 у вагітних



Перші повідомлення з приводу інфікування людини вірусом грипу H1N1 (свинячий грип) з'явилися у квітні 2009 р. Вірус, що виник у Мексиці, поширився у понад 80 країнах світу. Зважаючи на те, що під час вагітності і матір, і дитина піддаються підвищеному ризику інфікування, Центри з контролю і профілактики захворювань (CDC) здійснювали посилений нагляд за вагітними, інфікованими новим вірусом, і включали їх до групи, яка заслуговує на пріоритетне введення вакцин [32, 33, 36, 38, 78].

Відомо, що ризик захворюваності на сезонний грип серед вагітних вищий (особливо у III триместрі) [40, 72], ніж у невагітних пацієнток і жінок у післяпологовому періоді [72]. Доказом цього є підвищення рівня смертності серед вагітних протягом останнього пандемічного грипу [46, 53]. Результати попередніх пандемій грипу свідчать про те, що майбутні матері входять до групи підвищеного ризику розвитку тяжкої форми захворювання, що не є винятком під час пандемії грипу А (H1N1) 2009 р. [44, 46, 53, 61, 62, 82, 83, 85].

Механізми передачі та клінічні особливості вірусу грипу H1N1

Вірус грипу реплікується в клітинах епітелію дихальних шляхів інфікованих осіб, і основний шлях його передачі – повітряно-крапельний [5]. Разом із тим він може поширюватися через контакти із забрудненою поверхнею (частками слини, слизу, мокротиння) [4, 7]. На початку пандемії лише 32% інфікованих вагітних перебували у близькому контакті з хворими на пневмонію або з пацієнтами із симптомами грипу, а 12% – повідомили про недавню поїздку до Мексики [61, 62]. У більшості жінок не виявлено епідеміологічного зв'язку з вірусом H1N1. На відміну від попередніх епідемій, цей грип демонструє істотно вищу трансмісивність, ніж сезонний грип [45]. Інкубаційний період H1N1 – від 1 до 7 днів [29, 30].

Симптоми, зумовлені вірусом грипу, аналогічні тим, що спричинені вірусом сезонного грипу [61, 62]. Тому цей вірус може проявлятися різним ступенем тяжкості клінічного перебігу – від легкого до тяжкого, з летальним кінцем. Для пандемії 2009 р. були характерні такі симптоми: біль у м'язах, втома, озноб, нежить, кон'юнктивіт, задишка, головний біль, а також симптоми ураження шлунково-кишкового тракту. На відміну від сезонного грипу, шлунково-кишкові симптоми, такі як діарея (12%) та блювання (18%), спостерігаються частіше [14, 76, 102, 103]. Крім того, у вагітних задишка виникає частіше, ніж у невагітних жінок репродуктивного віку та в осіб загальної популяції, хворих на грип [62].

Особливості клінічного перебігу грипу H1N1 у Каліфорнії (США)

Ж.К. Louie et al. (2009) наведено демографічні та клінічні дані, отримані в ході дослідження з 23 квітня по 11 серпня 2009 р. 239 жінок репродуктивного віку (15-44 років), інфікованих H1N1; із них 94 вагітних, 8 жінок після пологів і 137 невагітних, госпіталізованих із грипом H1N1 [64].

На I триместрі вагітності перебували 5% осіб, на II – 37%, на III – 57%. Зафіксовано два мимовільні аборти та 35 пологів: 3 – у II триместрі (від 25 до 28 тиж) і 32 – у III. У двох жінок народилися двійні.

У цілому у 34% вагітних, у 25% осіб у післяпологовому періоді й у 60% невагітних жінок виявлено супутню патологію, що зумовлювала підвищений ризик розвитку ускладнень на фоні грипу. Найбільш частою патологією була бронхіальна астма – у 16% вагітних і 28% невагітних жінок [64].

Найбільш поширеними клінічними симптомами у вагітних були кашель (93%), лихоманка (91%), біль у горлі (41%), задишка (41%), біль у м'язах (41%), нудота або блювота (33%) [64].

Рентгенографію грудної клітки або комп'ютерну томографію проводили 61 пацієнтці; 59% з них страждали на пневмонію або на гострий респіраторний дистрес-синдром, що співпадає з даними у групі невагітних (62%).

Інтенсивної терапії потребували 19% майбутніх матерів, 50% жінок у післяпологовому періоді та 30% невагітних пацієнток [64]. Тести на свинячий грип були помилково негативними у 38% обстежуваних [64].

Противірусне лікування отримували 81% вагітних і 80,8% невагітних жінок. Однак лише 50% вагітних і 34% осіб у післяпологовому періоді призначали раннє противірусне лікування. Шість вагітних та одна пацієнтка в післяпологовому періоді приймали озельтамівір дозою 150 мг через кожні 12 год понад 5 діб. Ця доза була удвічі вищою за рекомендовану. Лікування антибіотиками отримували 45% вагітних і 58% невагітних жінок.

Із 22 пацієнток (18 вагітних і 4 жінки в післяпологовому періоді), які потребували інтенсивної терапії, 36% – були здоровими до вагітності, з нормальним перебігом гестації. Період від початку появи симптомів до звернення по допомогу становив 5 днів і більше у 27% осіб. Штучну вентиляцію легенів призначили 73% жінок, із них двоє були заінтубовані протягом 1-ї години після госпіталізації і двоє – у перший день перебування у стаціонарі [64]. З діагнозом респіраторного дистрес-синдрому потребували тривалої штучної вентиляції легенів 13 хворих – від 9 діб до 6 тиж або аж до кінця життя.

Озельтамівір призначали 21 із 22 пацієнток, які вимагали проведення інтенсивної терапії, у т.ч. у 4 із них лікування було розпочато протягом 48 год після появи симптомів хвороби. З лікарні були виписані 6 із 18 вагітних, які потребували інтенсивної допомоги, а у решти – народилося 13 дітей (у т.ч. одна пара близнят). У відділеннях інтенсивної терапії відбулося вагінальне розродження близнятами. Крім того, були проведені один плановий кесарів розтин та чотири – за ургентними показаннями: два через брадикардію у плода, а два з метою поліпшення материнської оксигенації.

Передчасно народилося 11 із 13 дітей на строках гестації від 26 до 36 тиж, у т.ч. близнята. Усі 11 недоношених немовлят були госпіталізовані у відділення неонатології, насамперед для лікування ускладнень передчасних пологів (наприклад дихальних розладів або труднощів із харчуванням) і для спостереження. Жодна дитина не потребувала інтенсивної неонатальної допомоги. Усі 13 немовлят вижили, і ні в кого з них не було доказів наявного грипу.

В однієї вагітної та в однієї жінки в післяпологовому періоді виявлено мікробіологічні докази коінфекції метицилінрезистентним золотистим стафілококом, який визначили у бронхоальвеолярному лаважі та зразках тканин легенів, отриманих під час розтину [64]. За період спостереження восьмеро пацієнток померло: шестеро – під час вагітності і двоє – на 1-й і 8-й день після пологів. У шести з померлих були супутні захворювання: у двох – гіпотиреоз, у двох – бронхіальна астма, в однієї – гестаційний діабет і ще в однієї хворої – лімфома Ходжкіна. Усі вісім жінок потребували інтенсивної терапії. Жодна з них не отримувала противірусних препаратів протягом 48 год після появи симптомів. Час від появи симптомів хвороби до отримання противірусних засобів становив від 3 до 36 днів (у середньому 6,5 діб). У шести випадках швидке тестування на грип було негативним. Серед 60 вагітних ті, хто отримав противірусне лікування пізніше ніж через 48 год після появи симптомів хвороби, частіше потрапляли до відділення інтенсивної терапії; померлих також було більше (13 із 30 пацієнток), ніж серед тих, хто отримував

протівірусні препарати вчасно (3 з 30 осіб) [64].

Таким чином, 95% вагітних були інфіковані грипом H1N1 у II або III триместрі. Майже п'ята частина з них потребувала інтенсивної терапії, а третина – мала супутні захворювання, які є визнаними чинниками ризику розвитку ускладнень від грипу. Вісім пацієток, у яких симптоми з'явилися протягом 2 тиж після пологів, були госпіталізовані. Четверо осіб потребували проведення інтенсивної терапії і двоє померли, що доводить про наявність високого ризику смертності відразу після пологів [64]. У цілому вагітні частіше потрапляли до стаціонару ніж невагітні жінки. Майбутніх матерів часто госпіталізували з легкою або помірною тяжкістю перебігу захворювання, однак у багатьох із них спостерігалися його швидке клінічне погіршення та прогресія. За 4-місячний період дослідження у Каліфорнії коефіцієнт материнської смертності становив 4,3, а коефіцієнт смертності з інших причин у 2005 р. – 19,3 [95], 2006 р. – 13,3 [58]. Понад дві третини випадків материнської смертності в США щорічно обумовлені безпосередньо акушерськими чинниками, а материнська смертність від грипу є рідкістю [72]. Разом із тим ця пандемія грипу H1N1 у 2009 р. підвищила загальну материнську смертність.

Вплив вірусу H1N1 на вагітних

Під час вагітності механічні, імунологічні та гормональні зміни спричиняють підвищення рівня ризику інфікування матері та дитини [49, 62]. У період двох попередніх пандемій грипу (1918 і 1957 рр.) материнська смертність була значно вищою і становила 27 і 45% відповідно. Показник втрати вагітності протягом пандемії 1918 р. становив 52% [53]. Крім того, частіше госпіталізували вагітних із серцево-легеневими симптомами та респіраторним дистрес-синдромом [40, 72].

Майже третина майбутніх матерів із підтвердженим інфікуванням вірусом H1N1 була госпіталізована у ході нинішньої пандемії. Причому у більшості з них діагностували тяжкий респіраторний дистрес-синдром. Вірогідність несприятливих наслідків у вагітних підвищується за наявності супутніх захворювань, таких як бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, імуносупресія, цукровий діабет або серцево-судинні захворювання. Можливість ускладнень зростає відповідно до збільшення гестаційного віку. Вагітні у III триместрі мають у п'ять разів вищу ймовірність бути госпіталізованими, ніж жінки після пологів або з невеликим строком гестації [53].

Згідно з даними D.J. Jamieson et al. (2009), під час нинішньої пандемії жінки були госпіталізовані через 2-15 днів від початку виникнення симптомів грипу [61]. При цьому вагітних було госпіталізовано більше, ніж осіб у загальній популяції (на 100 000 жінок 0,32 проти 0,076 відповідно) [61]. Отже, вагітні мали у чотири рази більшу ймовірність потрапити до лікарні з приводу цього захворювання у порівнянні із загальною популяцією. За цей період серед зареєстрованих смертей внаслідок інфікування вірусом H1N1 13% настало у вагітних [61], причому у I триместрі вагітності померло 16,6% жінок, у II – 16,6%, а в III – решта (66,6%). До виникнення симптомів грипу всі пацієнтки були практично здоровими. Опісля у всіх них розвивалася первинна вірусна пневмонія, а згодом – гострий респіраторний дистрес-синдром, що вимагало штучної вентиляції легень. Крім того, у цих пацієток виявлено схильність до розвитку вторинної бактеріальної інфекції, рабдоміолізу з нирковою недостатністю, міокардиту та погіршення перебігу супутніх захворювань, зокрема бронхіальної астми [61].

Вплив вірусу H1N1 на плід

Наслідки грипу у вагітних відносно плода до кінця не вивчено. Так, мало що відомо про те, чи віруси грипу передаються через плаценту до плода, однак цей клас вірусів не чинить тератогенної дії на людей [3]. Вважається, що віремія розвивається рідко [107], і вертикальний шлях її передачі також незначний [60]. Високопатогенні штами вірусу грипу, такі як пташиний грип (H5N1), імовірніше передаються через плаценту [89]. У

недавньому дослідженні продемонстровано можливість вертикальної передачі високопатогенних штамів вірусу грипу H5N1 серед осіб із виявленням вірусних геномних часток у цитотрофобласті плаценти і дихальному тракті плода [51]. У ході попередніх пандемій в інфікованих вагітних, особливо хворих на пневмонію, спостерігалася висока частота мимовільних абортів і передчасних пологів [53, 77]. За даними одного дослідження, понад 50% майбутніх матерів із грипом, ускладненим пневмонією, мали передчасні пологи та народили недоношених немовлят [53].

Симптоми, пов'язані з вірусом H5N1, також можуть мати згубні наслідки для формування плода. Материнська гіпертермія у I триместрі вагітності подвоює ризик розвитку дефектів нервової трубки [70] і може бути пов'язана з іншими вродженими аномаліями, такими як заяча губа і вади серця [39, 52, 86, 98]. Лихоманка у роділлі під час пологів також здатна призвести до розвитку у новонароджених енцефалопатії, церебрального паралічу або навіть до неонатальної смерті [48, 50, 79]. Чинником, що може знизити такі ризики, є скорочення тривалості лихоманки за допомогою застосування жарознижувальних засобів (ацетамінофену в поєднанні з фолієвою кислотою).

Діагностика

Для діагностики грипу ефективними є такі лабораторні тести: пряме визначення антигену, виділення вірусу у культурі клітин, а також виявлення специфічної РНК у полімеразно-ланцюговій реакції (ПЛР). Культуральне дослідження має обмежене клінічне значення через довготривалість отримання результату. Лише у кількох дослідженнях були опубліковані порівняльні дані прямої реакції антигену з ПЛР для виявлення вірусу H1N1. Порівняно з ПЛР чутливість тесту прямого виявлення антигену для цього вірусу коливалась у діапазоні від 10 до 70% [37, 59]. Отже, негативні результати дослідження антигену не виключають інфікування вірусом H1N1. На жаль, сьогодні не існує швидкого інформативного діагностичного тесту для виявлення інфекції H1N1. Експерти CDC рекомендують для підтвердження діагнозу використовувати ПЛР [76]. На жаль, поки що не відомо, які клінічні зразки демонструють вищу інформативність при інфікуванні вірусом H1N1. ВООЗ рекомендує комбінований забір проб із верхніх дихальних шляхів – носа, носоглотки та горла. Під час забору зразків необхідно користуватися запобіжними засобами: маскою, халатом, рукавичками та захисними окулярами [100, 101].

Лікування

Зважаючи на те, що грип H1N1 може призвести до тяжкого перебігу захворювання і смерті вагітних та жінок у післяпологовому періоді, незалежно від результатів експрес-тестів на антиген, необхідно оперативно проводити противірусну терапію. Нещодавно CDC надали рекомендації стосовно того, що лікування грипу не слід затримувати при негативних результатах швидких тестів [15, 17, 20, 26, 41, 94]. Користь від лікування противірусним препаратом озельтамівіром переважає його теоретичний ризик, оскільки вагітні піддаються підвищеному ризику розвитку тяжких ускладнень внаслідок інфікування вірусом H1N1 [57, 82, 83].

Нами проведено аналіз літератури щодо застосування озельтамівіру та занамівіру під час вагітності та лактації за допомогою баз даних Medline і EMBASE. Відповідна інформація була також отримана з публікацій японських учених із застосування цих препаратів ще до поточної епідемії [54].

CDC рекомендує проводити оперативну противірусну терапію вагітних із підозрою чи підтвердженим грипом H1N1 в ідеалі протягом 48 год після появи симптомів [9, 10, 13]. В осіб, які отримали лікування пізніше ніж через 48 год, ризик госпіталізації до відділення інтенсивної терапії або смерті був приблизно у 4 рази вищим порівняно з тими, хто розпочав лікування раніше. Ранній початок лікування противірусними препаратами рекомендується вагітним із підозрою на інфікування вірусом H1N1 незалежно від періоду

гестації. Проте результати досліджень хворих на сезонний грип свідчать про користь їх госпіталізації, навіть якщо терапію проводити пізніше ніж через 48 год від початку захворювання. Тому противірусні препарати рекомендують вагітним, які потребують госпіталізації у випадку коли, вже минуло понад 48 год після появи симптомів.

Циркулюючий у даний час вірус грипу є чутливим до інгібіторів нейрамінідази: занамівіру і озельтамівіру (табл. 1), проте він стійкий до амантадину та ремантадину [18, 19, 42, 43].

Затримка початку лікування вагітних зазвичай зумовлена несвоєчасним їх зверненням по медичну допомогу та пізнім призначенням противірусного лікування. Це пояснюється тим, що такі пацієнтки прагнуть уникнути противірусної терапії через побоювання прояву побічної дії препаратів на плід. Діагностика грипу може ускладнюватися тим, що певні клінічні ознаки (наприклад м'язовий біль або задишка), не зумовлені грипом, виникають на фоні вагітності [81, 82].

Озельтамівір

Озельтамівір – це препарат, що гідролізується у печінці до активного метаболіту (карбоксилату озельтамівіру) та досягає стійкої концентрації активної речовини у плазмі крові. Період напіврозпаду – близько 6-10 діб [56]. Терапевтична доза для дорослих становить 75 мг два рази на добу протягом п'яти днів. Розпочинати прийом препарату слід протягом 48 год від моменту появи первинних симптомів, щоб вплинути на ранню стадію реплікації вірусу (табл. 1). Для хіміопротекції рекомендовані дози по 75 мг один раз на добу протягом 10 днів після експозиції [20, 23].

Таблиця 1. Рекомендовані препарати для лікування та профілактики вірусу грипу H1N1 у вагітних

Препарат	Доза	Показання
Занамівір	Лікування: 10 мг/доб інтраназально протягом п'яти днів Профілактика: 10 мг/доб інтраназально протягом 10 днів	Рекомендується для профілактики грипу і наявності бронхіальної астми (обмежене системне поглинання)
Озельтамівір	Лікування: 75 мг/доб протягом п'яти днів Профілактика: 75 мг/доб протягом 10 днів	Перевага для лікування під час вагітності (наявність системних ефектів)

Вагітність. У дослідженні з використанням ex vivo моделі людської плаценти доведено, що озельтамівір широко метаболізується у плаценті. Трансплацентарна передача метаболіту є неповною, з мінімальним накопиченням у тканинах плода [105].

Спостереження за 61 вагітною, яким призначали цей препарат, показало, що у них було десять абортів (у т.ч. шість медикаментозних), один випадок трисомії 21-ї хромосоми і аненцефалії [96]. Ці результати збігаються з даними Національного центру здоров'я та розвитку дитини (Токіо, Японія) щодо застосування у 90 вагітних терапевтичними дозами озельтамівіру (75 мг два рази на добу протягом п'яти днів) упродовж I триместра вагітності (табл. 2). У цих 90 випадках не виявлено збільшення вад розвитку, частота яких становила 1,1% та відповідала кількості великих вад розвитку у загальній популяції (1-3%).

Таблиця 2. Підсумки вагітностей в Японії після терапевтичного впливу озельтамівіру в I триместрі

Характеристика	Госпіталь Тораномон, n = 65	Інститут з вивчення безпеки застосування ліків під час вагітності, n = 25
Час експозиції, гестаційний вік	1-12	2-10
К-сть спонтанних абортів	1	2
К-сть терапевтичних абортів	0	1
Гестаційний вік при народженні, тиж	35-41	35-42
Вага при народженні, г	2090-3810	2418-3480
К-сть дітей з низькою вагою при народженні	3	4
К-сть дітей з великими вадами	1	0

Лактація. Оскільки невідомо, чи передаються віруси грипу через материнське молоко, та зважаючи на його протиінфекційні властивості у немовлят, продовження грудного вигодовування рекомендується навіть за умов, якщо мати отримує протівірусне лікування грипу H1N1 [20].

Є повідомлення про жінку, яка годувала дитину груддю і отримувала при цьому озельтамівір дозою 75 мг два рази на добу протягом п'яти днів. Максимальна концентрація препарату та його активного метаболіту у молоці становила 38,2 і 39,5 нг/мл (еквівалент 43,4 нг/мл озельтамівіру) відповідно. Автори зазначають, що немовля піддається впливу озельтамівіру при максимальній концентрації його в молоці 81,6 нг/мл (еквівалент відповідає 0,012 мг/кг на день) [55, 97].

Занамівір

Після інгаляції сухого порошку біодоступність препарату становить 10-20% порівняно з 2% при оральному застосуванні. Близько 90% поглиненої дози занамівіру виводиться у незміненому вигляді із сечею. Період напіввиведення препарату – у межах 2,5-5,1 год [8]. Терапевтична доза становить 10 мг два рази на добу протягом п'яти днів. Розпочинати лікування слід не пізніше ніж за 48 год від початку виникнення перших симптомів. Для хіміопротекції необхідна доза – 10 мг один раз на добу протягом 10 днів після експозиції [15, 20].

Вагітність. Є дані щодо трьох пацієток, які отримували занамівір. Вагітність в однієї з них закінчилася спонтанним абортom, одна вагітність була припинена та одна жінка народила здорову дитину [47]. Японські вчені надали інформацію про пацієтку, яка приймала занамівір на 4-му тижні вагітності і народила здорове доношене немовля.

Лактація. Пік концентрації занамівіру в сироватці крові після вдихання 10 мг становить від 34 до 96 нг/мл [8]. Як озельтамівір, так і занамівір вважаються сумісними з годуванням грудьми. Продовження грудного вигодовування на фоні прийому цих препаратів навряд чи істотно вплине на немовля. Коригування дози через грудне вигодовування не потрібне. Якщо матері за клінічними даними дозволено контакт та годування грудьми, то лікування озельтамівіром або занамівіром є прийнятним. Терапію необхідно розпочати протягом 48 год від моменту появи первинних симптомів [93].

Для лікування або хіміопротекції вагітних препаратом вибору на час пандемії грипу H1N1 є озельтамівір. Згідно з даними досліджень, він не чинить тератогенного впливу на людей та безпечний для використання під час вагітності. Занамівір також можна призначати, але даних, що свідчать про його безпеку для вагітних, недостатньо [93].

Під час вагітності показане як протівірусне лікування, так і симптоматичне. Гіпертермія, як відомо, негативно впливає на плід, що розвивається. Для лікування лихоманки рекомендується ацетамінофен [82, 83]. Застосування ацетилсаліцилової кислоти слід уникати, особливо молодим жінкам, які належать до групи ризику розвитку синдрому Рея. Окрім жарознижувальних препаратів, рекомендується застосовувати фолієву кислоту. Це дасть змогу знизити частоту ускладнень з боку плода, тобто дефектів розвитку нервової трубки [3, 87]. Існують дані, які базуються на одному дослідженні типу випадок-контроль, відносно того, що тератогенні наслідки грипу під час вагітності зумовлені високою температурою тіла, і саме гіпертермія асоціюється з підвищенням частоти дефектів розвитку нервової трубки.

При підозрі на інфікування або після підтвердження грипу варто вжити запобіжних заходів. Таких пацієнок необхідно ізолювати протягом пологів, запропонувати їм користування хірургічними масками або респіраторами з тим, щоб зменшити вплив на новонародженого та медичний персонал [2, 25, 28].

Профілактика грипу H1N1 у вагітних

Протівірусна профілактика також показана для вагітних. Препарати озельтамівір (75 мг перорально) і занамівір (10 мг інтраназально) можуть бути використані один раз на добу протягом 10 днів від моменту останнього контакту з інфікованою особою. Занамівір найбільш прийнятний для хіміопротівілактики через обмеження його системної дії.

На додаток до хіміопротівілактики рекомендовано такі превентивні заходи для пацієнок із підтвердженим, ймовірним або передбачуваним випадком зараження грипом H1N1:

- ізоляція в закритій кімнаті;
- уникнення громадських зібрань у період інфекції;
- ретельне дотримання правил гігієни й етикету кашлю;
- використання хірургічних масок у сім'ї та в громадських місцях [29, 30, 43, 44].

Аналогічним чином деякі положення стосуються і відвідувачів, а саме:

- обмежувати відвідування, необхідні для догляду за пацієнткою;
- не допускати до вагітної відвідувачів із симптомами грипу;
- користуватися халатами, одноразовими рукавичками, захисними окулярами та хірургічними масками або респіраторами.

Майбутнім матерям необхідно уникати контакту з особою, інфікованою вірусом H1N1, і обов'язково користуватися маскою або респіратором [28-30]. За неможливості дотримання цих умов їм не слід наближатися до хворого ближче, ніж на 6 кроків, і спілкування має бути якомога коротшим.

Профілактика під час грудного вигодовування

Той факт, що у нашому дослідженні встановлено вісім випадків захворювання на грип жінок у післяпологовому періоді, і деякі з них – з тяжким перебігом і летальним кінцем, свідчить про наявність високого ризику відразу після пологів. Розмаїтість серцево-судинних, дихальних, гормональних та імунологічних змін, що відбуваються під час вагітності, може призвести до підвищення ризику, пов'язаного з грипом, захворюваності і смертності серед жінок [61, 62]. Однак невідомо, скільки часу після пологів ці зміни тривають. Так, імунологічні зміни можуть тривати довше, ніж, наприклад, зменшення об'єму легенів через стиснення маткою. Разом із тим у деяких дослідженнях сезонного грипу не виявили підвищеного ризику у жінок у післяпологовому періоді [72]. На основі цих нових даних нещодавно опубліковано переглянуті керівні принципи. Згідно з ними, рекомендовано якнайшвидший початок протівірусної терапії у пацієнок із підозрою чи

підтвердженням грипу протягом 2 тиж після пологів [29, 30].

Відповідно до рекомендацій, інфіковані матері після пологів можуть контактувати з новонародженими лише за умов, якщо:

- вони отримували антивірусні препарати протягом 48 год;
- лихоманка повністю зникла, принаймні протягом 24 год пацієнтки не приймали жарознижувальних препаратів;
- керовані кашель і виділення мокротиння [28, 30].

Дотримання цих вимог може зменшити, але не ліквідувати ризик передачі вірусу грипу до дитини. У разі їх невиконання інша особа має дбати про новонародженого в окремій кімнаті. За будь-яких умов мати повинна носити маску, змінювати одяг і дотримуватися суворої гігієни рук та етикету кашлю при контакті з дитиною. Упровадження цих захисних заходів необхідно як у лікарні, так і вдома щонайменше протягом 7 днів після появи симптомів грипу. Важливим є обмеження доступу відвідувачів до матері [30]. Оскільки рівень ризику передачі вірусу грипу H1N1 від матері до плода невідомий, новонароджені повинні розглядатися як потенційно інфіковані, якщо вони народилися в період із 2-го по 7-й день від початку хвороби у матері. Проводити хіміопрофілактику у немовлят молодше 3 міс зазвичай не рекомендується.

Після пологів жінки, інфіковані H1N1, можуть годувати груддю, але повинні дотримуватися конкретних керівних принципів профілактики [57]. На відміну від немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, діти, вигодовані штучно, більш уразливі до інфекції та мають вищий ризик госпіталізацій з приводу гострих респіраторних інфекцій [28, 30]. Таким чином, усім здоровим жінкам настійно рекомендується годувати малюків груддю. На жаль, рівень ризику передачі вірусу H1N1 з грудним молоком не досліджено. Унаслідок винятково рідкісних випадків віремії та загальної низької вірогідності того, що вірус буде проникати з грудним молоком, інфіковані матері можуть годувати груддю [29, 30]. За можливості інфікована жінка повинна зціджувати молоко, щоб годування новонародженого здійснював здоровий член сім'ї. Ретельне дотримання гігієни рук та етикету кашлю має важливе значення. Противірусні препарати безпечніші під час годування груддю [29, 30].

Ускладнення

Грип часто призводить до розвитку ускладнень: інфекційно-алергічного міокардиту, перикардиту, отиту, гаймориту, нефриту (часто некротичного), коагулопатій, тромбоемболії легеневої артерії, інфаркту міокарда, інсульту. Проте найбільш частим ускладненням є пневмонія.

Уперше можливість ретельного вивчення ролі бактерій і вірусу при пневмонії виникла під час пандемії 1957-1958 рр. Тоді було встановлено, що близько 25% усіх фатальних пневмоній мали вірусну природу, а у більшості хворих на вторинну бактеріальну пневмонію була визначена також і вірусна інфекція. Пневмонії під час епідемії грипу часто мають тяжкий перебіг [73, 74]. У даний час виділяють три форми пневмоній: первинну вірусну, вірусно-бактеріальну та вторинну бактеріальну [1, 6].

Первинна вірусна пневмонія

Найчастіше первинні грипозні пневмонії виникають у хворих з інтеркурентними серцево-судинними захворюваннями, імунодефіцитом, при ожирінні [65, 90, 99]. Початкові прояви такої пневмонії є типовими для грипу, однак вже протягом 12-36 год у пацієнтів спостерігаються наростання задишки, поява кашлю з мізерною кількістю мокротиння і прожилками крові, іноді з масивним кровохарканням. На момент госпіталізації маніфестують явища дихальної недостатності (тахіпноє, тахікардія, ціаноз).

Аускультативно картина змінюється залежно від прогресування захворювання: спочатку вислуховуються крепітація, інспіраторні хрипи, іноді сухі свистячі в нижніх відділах

легенів. Згодом хрипи поширюються на всі відділи легенів, дихання стає послабленим, а у термінальній стадії хрипи і дихання практично не вислуховуються на фоні вираженого тахіпноє. Вірусна пневмонія може ускладнюватися гострою нирковою недостатністю та синдромом дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Лабораторні дослідження показують лейкоцитоз периферичної крові (до 20 тис/мл) за рахунок підвищення вмісту зрілих нейтрофілів і паличкоядерних форм. У мокротинні основними клітинними елементами є мононуклеари, а ця дисоціація між цитологічним складом мокротиння і периферичної крові свідчить на користь первинної вірусної пневмонії, а не вторинної бактеріальної інфекції [6]. При рентгенографії грудної клітки виявляють двобічні зливні інфільтративні затемнення, що поширюються від коренів легенів і нагадують картину кардіогенного набряку легенів, а також невеликий плевральний або міжчастковий випіт. Під час пандемії 1957-1958 рр. летальність від первинної вірусної пневмонії сягала 80% [73, 74]. При морфологічному дослідженні виявлено: альвеоли заповнені набряковою рідиною, наявні мононуклеарні та нейтрофільні інфільтрати, які часто супроводжуються інтраальвеолярними геморагіями. Характерною морфологічною ознакою є безклітинні гіалінові мембрани, що вистилають альвеоли. Сьогодні не існує ефективного лікування первинної грипозної пневмонії. Базисна терапія включає противірусні препарати – інгібітори нейрамінідази (занамівір і озельтамівір) терапевтичними дозами, які доцільно використовувати протягом перших 24-48 год від моменту появи симптомів [67]. Немає переконливих даних щодо ефективності глюкокортикоїдів при первинній вірусній пневмонії.

Вірусно-бактеріальна пневмонія

При такій пневмонії період між виникненням перших респіраторних симптомів та ознаками залучення до процесу паренхіми легенів становить 4-7 діб. Протягом цього часу може спостерігатися навіть деяке поліпшення стану хворого. У більшості випадків виникають продуктивний кашель із гнійним або кров'янистим мокротинням, озноб і плевральний біль. Вираженими ознаками дихальної недостатності зазвичай є тяжке диспноє, тахіпноє, ціаноз.

При проведенні фізикального дослідження виявлено, що у більшості хворих наявні ознаки локальної консолідації, залучається до процесу частка або декілька часток легенів.

Рентгенографічна картина легенів являє собою дифузні інфільтративні затемнення, такі як при первинній грипозній пневмонії, або комбінацію дифузних інфільтратів із вогнищами фокальної консолідації [1, 67].

Лабораторно визначено, що кількість лейкоцитів периферичної крові може коливатися від 1 до 30 тис/мл. При нормальному або підвищеному їх числі переважають зрілі та молоді форми полінуклеарів, у той час як лейкопенія супроводжується гранулоцитопенією.

Цитологічний склад мокротиння представлений у переважній більшості полінуклеарними лейкоцитами навіть у хворих із різко вираженою лейкопенією периферичної крові.

У половині випадків вірусно-бактеріальна пневмонія спричинена *Staphylococcus aureus*.

Це є підставою для призначення антибіотиків, активних щодо стафілокока, хоча навіть при ранній та адекватній антибіотикотерапії летальність сягає 50% [1, 6]. Комбінація вірусно-бактеріальної пневмонії та лейкопенії свідчить на користь стафілококової пневмонії і несприятливого прогнозу. Необхідно негайно призначити антибіотики, активні до пеніцилін-резистентних *S. aureus* – цефалоспорини, карбапенеми, ванкоміцин.

Вторинна бактеріальна пневмонія

Вторинна бактеріальна пневмонія – найбільш часте ускладнення грипу. У більшості хворих діагноз такої пневмонії може бути встановлений на підставі анамнезу. Зазвичай пацієнт переносить типовий грип, за яким настає період явного поліпшення. Однак приблизно через 14 днів після перших симптомів грипу стан пацієнта швидко погіршується: з'являється друга хвиля лихоманки з ознобом, біль у грудній клітці плеврального характеру, кашель із гнійним мокротинням, може виникати кровохаркання. Приблизно в третині випадків захворювання не має двофазного характеру, і симптоми

пневмонії нашаровуються на клінічні прояви грипу.

При фізикальному обстеженні виявляються особливості фокального паренхіматозного процесу, часто з класичними ознаками консолідації, що підтверджується рентгенографічним дослідженням грудної клітки. Забарвлення харкотиння за Грамом дає змогу виявити велику кількість бактерій і поліморфноядерних лейкоцитів. Найбільш частим збудником при цій формі пневмонії є пневмокок, відносно часто виявляють стафілокок (у 15-30% випадків), рідше – *Haemophilus influenzae* і *Streptococcus pyogenes*, ще рідше – грамнегативні бактерії (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*) і анаероби (*Bacteroides spp.*) [1, 80]. Основними препаратами для початкової терапії вторинної бактеріальної пневмонії є антибіотики, активні щодо грампозитивних мікроорганізмів і *H. influenzae* – захищені амінопеніциліни, сучасні макроліди, цефалоспорины.

Симптоматичні засоби для зменшення вираженості кашлю протипоказані, оскільки вони здатні викликати синдром «затоплення легенів».

Висновки

- У вагітних, особливо у III триместрі, ризик захворюваності на сезонний грип вищий, ніж у невагітних і в жінок у післяпологовому періоді.
- Цей клас вірусів не вважається тератогенним у людей.
- Гіпертермія у I триместрі вагітності подвоює ризик розвитку вроджених вад, що диктує необхідність скорочення тривалості лихоманки за допомогою використання ацетамінофену у поєднанні із фолієвою кислотою.
- Діагностика грипу ускладнюється тим, що певні клінічні ознаки (м'язовий біль, задишка), не зумовлені грипом, виникають на фоні вагітності.
- Вагітні жінки і немовлята піддаються високому ризику розвитку ускладнень, пов'язаних із грипом.
- Запізнілий початок лікування вагітних зумовлений неоперативним їхнім зверненням за медичною допомогою та пізнім призначенням противірусного лікування, оскільки майбутні матері побоюються побічної дії на плід.
- Супутні захворювання у вагітних, особливо бронхіальна астма, є визнаними чинниками ризику розвитку ускладнень грипу.
- Високий ризик тяжкого перебігу грипу існує у жінок у післяпологовому періоді.
- Існують докази того, що озельтамівір не має тератогенної дії.
- Зважаючи на те, що отримано більше даних про безпеку використання під час вагітності озельтамівіру ніж занамівіру, краще застосовувати озельтамівір; озельтамівір і занамівір вважаються сумісними з грудним вигодовуванням.

Лікування грипозних пневмоній слід проводити диференційовано у залежності від їхнього типу і з урахуванням спектра ймовірних збудників.

Список літератури знаходиться в редакції

статья размещена в [номере 7/3 \(\)](#) за октябрь 2010 года, на стр. 5-11