

妊娠合并感染性疾病专题·综述

妊娠与流行性感

张利利, 郝敏*

作者单位: 030001 山西 太原, 山西医科大学第二医院妇产科

作者简介: 张利利, 毕业于山西医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为妇产科学。郝敏, 毕业于浙江大学, 博士研究生, 主任医师, 主要研究方向为妇产科学

* 通信作者, E-mail: 2yuanhaomin@163.com

【关键词】流行性感冒; 妊娠; 诊断; 治疗; 疫苗

【中图分类号】R 714.251 【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2024)11-018-02

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2024.11.06

流行性感冒(influenza, 简称流感)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病, 具有起病急骤、传播迅速、传播途径极易实现的特点, 可引起季节性流行, 严重威胁人群健康, 是全球范围内监测的首要传染病^[1]。而妊娠期女性作为其高危人群之一, 因生理和免疫基础的变化, 感染后更易发展为重症或引起严重并发症, 也可对胎儿和新生儿产生不良影响^[2]。因此掌握该特殊人群流感的规范诊治, 对有效的防控流感及降低相应病死率具有积极意义。

1 妊娠合并流行性感冒的诊断

妊娠合并流行性感冒的诊断主要结合流行病学史、临床表现和病原学检查。在流感流行季节, 即使临床表现不典型, 特别是有重症流感高危因素或住院患者, 仍需考虑流感可能, 应行病原学检测。在流感散发季节, 对疑似病毒性肺炎的住院患者, 除检测常见呼吸道病原体外, 还需行流感病毒检测。

1.1 流行病学

根据全国流感监测结果显示, 每年10月我国各地陆续进入流感冬春季流行季节。当流行季节孕产妇出现流感相应临床表现时, 需考虑流感可能性。如患者未诉发热但有流感症状, 也需要评估流感可能^[3]。一般流感潜伏期为数小时至7d, 多为1~3d, 潜伏期越短, 病情越重。有明确流感接触史, 有助于诊断; 无流感接触史, 也不能除外。妊娠女性感染流感对胎儿的影响有待深入研究, 但目前的研究显示, 妊娠早期感染流感可增加胎儿先天性异常的发生风险, 包括唇裂、神经管缺陷、脑积水和先天性心脏缺陷^[4]。此外, 妊娠期流感也会增加自然流产、死胎、早产、小于胎龄儿和低出生体重等不良妊娠结局的风险^[5]。

1.2 临床表现

主要以发热、头痛、肌痛和全身不适起病, 体温可达39℃~40℃, 可有畏寒、寒战, 多伴全身肌肉关节酸痛、乏力、食欲减退等全身症状, 常有咽喉痛、干咳, 可有鼻塞、流涕、胸骨后不适, 颜面潮红, 眼结膜充血等。部分患者症状轻微或无症状。肺炎是最常见的并发症, 其他并发症有神经系统损伤、心脏损伤、心肌炎和横纹肌溶解、休克等。无并发症者呈自限性, 多于发病3~5d后发热逐渐消退, 全身症状好转, 但咳嗽、体力恢复常需较长时间^[6]。

1.3 实验室检查

1.3.1 血常规 外周血白细胞总数一般不高或降低, 重症病例淋巴细胞计数明显降低。

1.3.2 血生化 可有天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶、肌酐等升高。少数病例肌酸激酶升高; 部分病例出现低钾血症等电解质紊乱。休克病例血乳酸可升高。

1.3.3 动脉血气分析 重症患者可有氧分压、血氧饱和度、氧合指数下降, 酸碱失衡。

1.3.4 脑脊液 中枢神经系统受累者细胞数和蛋白可正常或升高; 急性坏死性脑病典型表现为细胞数大致正常, 蛋白增高。

1.3.5 病原学相关检查 ①病毒抗原检测: 抗原检测速度快, 但敏感性低于核酸检测。病毒抗原检测阳性支持诊断, 但阴性不能排除流感。②病毒核酸检测: 病毒核酸检测的敏感性和特异性很高, 且能区分病毒类型和亚型。目前主要包括实时荧光定量PCR和快速多重PCR。荧光定量PCR法可检测呼吸道标本(鼻咽拭子、咽拭子、气管抽取物、痰)中的流感病毒核酸, 且可区分流感病毒亚型。对重症患者, 检测下呼吸道(痰或气管

抽取物)标本更加准确。③ 病毒培养分离:从呼吸道标本可培养分离出流感病毒。④ 血清学检测:IgG 抗体水平恢复期比急性期呈 4 倍或以上升高有回顾性诊断意义。IgM 抗体检测敏感性和特异性较低^[6]。对于具有上述流感临床表现,且具有一种或以上病原学检测结果阳性的孕产妇,就可以确诊。当然对于临床疑似诊断流感的病例,需同时评估病情的严重程度,并根据病情变化需要再次或多次评估。此外,在等待诊断检测结果时,不应延迟治疗;特别在流感流行期,可根据具体情况开始抗病毒治疗,不必等待病毒检测结果。

2 妊娠合并流行性感冒的治疗

识别流感后,应合理规范治疗。用药时机和用药安全性也成为我们最为关心的话题。

2.1 用药时机

与疑似或确诊甲型流感感染者(症状发作前 1 d 至发热症状消退后 24 h)密切接触后,建议预防性应用抗病毒药物;在流感流行季节,孕产妇出现流感样症状,在排除其他病因后,应尽早开始抗流感病毒治疗,不必等待病毒检测结果;在发病 48 h 内开始进行抗病毒治疗,可减少流感并发症、降低病死率、缩短住院时间;发病时间超过 48 h 的重症患者依然可从抗病毒治疗中获益。

2.2 用药及方案

疑似或确诊的流感孕产妇,应尽早参照诊疗指南进行抗病毒治疗,在选择抗病毒药物时不能忽略用药的安全性。目前我国使用的抗流感病毒药物中,神经氨酸酶抑制剂(neuraminidase inhibitor,NAI)对甲型、乙型流感均有效,包括奥司他韦、扎那米韦、帕拉米韦,其均被归类为妊娠期 C 类药物,意味着尚未进行对照试验来评估其在妊娠期间的安全性,亦尚未发现对孕妇和胎儿有严重不良反应^[7]。根据孕产妇流感防治专家共识(2019),目前也仅推荐神经氨酸酶抑制剂类药物作为抗流感病毒使用药物^[6]。

其中,奥司他韦是孕产妇抗病毒治疗的首选药物,也是唯一的口服 NAI。其用法为:口服,75 mg,每日 2 次,疗程为 5 d^[4]。重症病例剂量可加倍,疗程可延长。肾功能不全者需要根据肾功能调整剂量。有前瞻性研究观察了妊娠期间使用奥司他韦对妊娠及胎儿的影响,未造成不良妊娠结局。对奥司他韦上市后的资料分析显示,使用奥司他韦抗病毒治疗的 2 128 例感染流感病毒的妊娠女性中,流产和早产的发生率均低于同期孕妇(包括感染和未感染流感病毒者),未观察到与药物相关的出生缺陷。哺乳期间抗病毒药物安全性的数据有限,目前认为奥司他韦及其活性代谢产物很少排泄到母乳中,用药不影响母乳喂养。

总之,目前 NAI 类药物作为一线用药在孕产妇流感的治疗中发挥着中流砥柱的作用,但也有缺陷,如需在症状出现 48 h 以内服用,并已出现耐药的问题,因此开发新药刻不容缓。除此之外,联合用药也是未来治疗的

趋势之一。

3 妊娠合并流行性感冒的预防

尽管抗病毒治疗是控制病情的关键,但对于孕产妇来说,做好流感的预防更重要,建议从多方面进行预防:

① 一般预防措施:保持良好的个人卫生习惯是预防流感等呼吸道传染病的重要手段,出现呼吸道感染症状应居家休息,及早就医。② 接种流感疫苗^[8]:中国流感疫苗预防接种技术指南(2023-2024)指出,为降低我国孕妇罹患流感及严重并发症风险,建议孕妇可在妊娠任何阶段接种流感疫苗。③ 此外,在流感季节时也可以使用奥司他韦预防流感,推荐口服剂量 75 mg,每日 1 次,有数据显示连用 6 周安全有效,服药期间一直有预防作用^[9]。

妊娠期女性作为一类特殊的流感高危人群,合理规范的诊治是保障母婴安全的关键,而加强流感疫苗接种是预防流感的最有效的手段。相关领域工作人员要有效提高疫苗接种覆盖率,同时探究新型靶向药物,以获得有效的治疗方法,为降低妊娠女性流感发生率、死亡率及提高围产结局保驾护航。

利益冲突 作者均声明无利益冲突。

【参考文献】

- [1] Ángel Gil-de-Miguel, Javier Díez-Domingo, Federico Martínón-Torres, et al. Addressing influenza's underestimated burden-Iberian experts call to action [J]. BMC Infect Dis, 2023, 23(1):308.
- [2] Ashwini M, Asma K. Viral pulmonary infection in pregnancy-Including COVID-19, SARS, influenza A, and varicella [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2022, 85:17-25.
- [3] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 753: assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza [J]. Obstet Gynecol, 2018, 132(4):e169-e173.
- [4] Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and influenzavaccine: a review [J]. J Midwifery Womens Health, 2021, 66(1):45-53.
- [5] Meijer WJ, van Noortwijk AG, Bruinse HW, et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(8):797-819.
- [6] 中华医学会围产医学分会,《中华围产医学杂志》编辑委员会. 孕产妇流感防治专家共识 [J]. 中华围产医学杂志, 2019, 22(2):73-78.
- [7] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国急诊专科医联体, 等. 成人流行性感冒诊疗规范急诊专家共识(2022 版) [J]. 中华急诊医学杂志, 2023, 32(1):15.
- [8] 国家免疫规划技术工作组流感疫苗工作组. 中国流感疫苗预防接种技术指南(2023-2024) [J]. 中华流行病学杂志, 2023, 44(10):1507-1530.
- [9] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 流行性感冒诊疗方案(2020 年版) [J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12):1059-1063.