

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.3-06:616.921.5]-036.1-078

Деева Э.Г.¹, Сологуб Т.В.¹, Тихонова Е.П.², Краснова Е.И.³, Коновалова Н.И.¹, Зарубаев В.В.¹, Еропкин М.Ю.¹, Цветков В.В.¹, Голобоков Г.С.¹

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРИППА У БЕРЕМЕННЫХ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН 2013 - 2014 гг.

¹ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17; ²ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, 660100, г. Красноярск, 100204, ул. Курчатова, д. 17; Россия; ³ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

В силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период беременности, в случае заболевания гриппом беременные женщины подвержены большему риску развития осложнений. В этой связи изучение клинико-патогенетических особенностей гриппа у беременных заслуживает особого внимания. Так, на основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий специалисты ВОЗ включили беременных в группы риска развития тяжелого (осложненного) течения гриппа. Грипп для беременной женщины является опасной инфекцией, представляющей реальную угрозу здоровью будущей матери и ее ребенка. Клиническая картина гриппа у беременных может существенно варьировать, а грозные осложнения сочетаться с развитием патологии беременности, что в конечном итоге усугубляет состояние как будущей матери, так и плода. Для изучения характера клинического течения гриппа у беременных женщин и механизма развития иммуносупрессивного состояния ФГБУ «НИИ гриппа» проведено простое многоцентровое сравнительное исследование на базе инфекционных отделений ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России и ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России. Полученные результаты позволили выявить некоторые клинические и иммунологические особенности течения гриппа у беременных женщин: в период разгара заболевания отмечалось существенное ингибирование индуцированной продукции IFN-γ.

Ключевые слова: грипп; острая респираторная вирусная инфекция; беременность; грипп у беременных.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (5): 4–10.

Deeva E.G.¹, Sologub T.V.¹, Tikhonova E.P.², Krasnova E.I.³, Kononova N.I.¹, Zarubaev V.V.¹, Erokin M.Yu.¹, Tsvetkov V.V.¹, Golobokov G.S.¹

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF INFLUENZA IN PREGNANT WOMEN IN THE EPIDEMIOLOGICAL SEASON OF 2013-2014

¹Research Institute of Influenza, 15/17, Professora Popova str. Saint Petersburg, Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376

²Krasnoyarsk State Medical University named after professor V. F. Voyno-Yasensky, 1, Partizana Zheleznyaka Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660022

³Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, Russian Federation, 630091

By force of hormonal and physiological changes occurring in the body throughout pregnancy, in the case of the flu, pregnant women are at greater risk of developing complications. In this regard, the study of clinical and pathogenetic features of influenza in pregnant women deserves special attention. So, on the basis of epidemiological data over the past few decades, WHO experts have included pregnant women in groups at risk of severe (complicated) course of the flu. The flu for a pregnant female is a dangerous infection, representing a real threat to the health of the expectant mother and her child. The clinical picture of influenza in pregnant women can vary significantly, and severe complications combine with the development of a pathology of pregnancy, which ultimately exacerbates the condition as well an expectant mother as the fetus. For the study both of the character of the clinical course of influenza in pregnant women and the mechanism of the immunosuppressive state FGBU "Influenza Research Institute" performed a simple multi-center comparative study on the base of the infectious-disease units of the GBOU "NGMU" and the Medical University "KrasGMU named after prof. V.F. Voyno-Yasensky" of the Ministry of Health of the Russian Federation. The obtained results allowed to reveal some clinical and immunological features of the course of influenza in pregnant women: at the peak of the disease there was noted a significant inhibition of induced production of IFN-γ.

Key words: influenza; acute respiratory viral infection; pregnancy; influenza in pregnant women.

For citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(5): 4–10. (In Russ.)

Анализ клинических данных, полученных в период последней пандемии гриппа, подтвердил мнение о том, что грипп у беременных часто протекает в тяжелой форме и нередко сопровождается формирова-

нием различных осложнений и неблагоприятных исходов. Так, по данным проведенных метаанализов [1, 2], учитывающих только лабораторно подтвержденные случаи заболевания гриппом в период последней

Для корреспонденции: Деева Элла Германовна, канд. мед. наук, глав. врач специализированной клиники вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России; e-mail: klinika@influenza.spb.ru

For correspondence: Deeva Ella, e-mail: klinika@influenza.spb.ru

пандемии, было установлено, что беременные женщины больные гриппом требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные. Тяжелее протекает грипп у пациенток в III триместре беременности, и более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в III триместре беременности) требуют проведения интенсивной терапии. Показатель летальности от гриппа среди пациенток в III триместре беременности максимален и достигает 16,9%, а уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6%. Преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются в 3 раза чаще, а перинатальная смертность в 5 раз выше. Важным фактором риска тяжелого/осложненного течения гриппа, в том числе и среди беременных, является наличие сопутствующих хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы, а также наличие эндокринных (сахарный диабет) и метаболических (ожирение) нарушений.

Ключевой особенностью течения гриппозной инфекции при беременности является наличие у беременных физиологической иммуносупрессии, что может способствовать генерализации инфекции и повышению частоты возникновения вторичных бактериальных осложнений. Кроме того, при беременности наблюдается высокая потребность в кислороде организма матери и плода и повышенная чувствительность к гипоксии. Развитие вирусассоциированных осложнений беременности на ранних сроках может приводить к развитию патологии плода, а во II/III триместре беременности – к преждевременной потере плода.

Общепризнанным является тот факт, что во время беременности происходит значительная перестройка, как гормонального фона женщины, так и иммунологических механизмов. Развитие физиологической иммуносупрессии беременных является уникальным механизмом защиты тканей плода от разрушения иммунной системой матери. Среди факторов, способствующих развитию иммуносупрессии беременных, можно отметить повышение уровня прогестерона, β_2 -микроглобулина, α -фетопротеина, изменение общего гормонального фона. Особого внимания заслуживает возможный вклад в эти процессы механизмов кооперации эндогенных ретровирусов и клеточных генов в развитии и генетическом контроле функций плаценты. Современная концепция основана на объяснении механизмов генерализации иммуносупрессии беременных за счет экспрессии иммуносупрессивных элементов эндогенных ретровирусов [3].

В этой связи изучение клинико-лабораторных и иммунологических показателей у беременных женщин, больных гриппом, является чрезвычайно актуальным.

Материалы и методы

С целью изучения особенностей клинического течения гриппа у беременных женщин и механизма развития иммуносупрессивного состояния на ба-

зе инфекционных отделений ГБОУ ВПО «НГМУ» Минздрава России и ГБОУ ВПО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России проведено простое многоцентровое сравнительное исследование. Анализ резистентности выделенных штаммов вируса гриппа, антигенный и филогенетический анализ проводились на базе специализированных лабораторий ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. В исследуемую группу в течение сезона 2013–2014 гг. были включены 62 беременные женщины, госпитализированные с диагнозом ОРВИ или гриппа. У 36 пациенток в назофарингеальных мазках был выявлен вирус гриппа: у 24 – типа А (H1N1) pdm09, у 7 – сезонный вирус гриппа типа А (H3N2), а у 5 обследованных был обнаружен вирус гриппа типа В. Группу сравнения составили 26 пациенток с гриппоподобным заболеванием, у которых в мазках не был обнаружен вирус гриппа. Средний возраст пациенток с гриппом и беременных из группы сравнения составил $28,9 \pm 5,7$, $27 \pm 4,5$, $24,3 \pm 9,7$ и $28,5 \pm 4,8$ года соответственно. Ни одна больная не страдала табачной или алкогольной зависимостью и не имела тяжелых сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации. В анамнезе жизни часто отмечалось наличие проявлений герпетических инфекций. Так, о когда-либо зарегистрированном положительном анализе на вирусы простого герпеса сообщили 26, 57, 33 и 38% пациенток с гриппом различной этиологии и гриппоподобным заболеванием соответственно. В единичных случаях имелись указания на перенесенную ранее хламидийную инфекцию, а также на наличие аллергических реакций на лекарственные препараты. У абсолютного большинства пациенток настоящая беременность была повторной, предыдущие беременности почти у половины обследованных заканчивались искусственным прерыванием. Больные гриппом и гриппоподобными заболеваниями поступали на различных сроках беременности. Так, в 1-й группе пациентки были поровну распределены по подгруппам в зависимости от триместра беременности (по 8 человек). В группе сравнения лишь одна пациентка была госпитализирована в ранние сроки беременности, 10 пациенток – во II и 6 – в III триместре беременности. 1 пациентка из 3-й группы страдала гестозом, а у 2 пациенток в каждой из исследуемых групп в гинекологическом анамнезе присутствовала угроза прерывания настоящей беременности.

Материалами для лабораторного исследования служили:

1. Клеточные элементы эпителия со слизистой носовых ходов и задней стенки глотки, обработанные по стандартной методике для выявления антигенов или вирусспецифической РНК/ДНК возбудителей ОРВИ методами ПЦР; вирусывыделения или иммунофлуоресцентным методом;

2. Надосадочная жидкость, получаемая после центрифугирования при выполнении вышеописанных исследований, аспираты или смывы из носовых

ходов – для определения содержания неспецифического секреторного иммуноглобулина А (sIgA);

3. Парные сыворотки крови или гепаринизированная венозная кровь для серологических и иммунологических исследований.

У всех пациенток проводился сбор эпидемиологического анамнеза, анамнеза жизни, анамнеза заболевания и гинекологического анамнеза. Беременные ежедневно наблюдались врачом-инфекционистом. Проводилась двукратная оценка жизненно важных показателей (температура тела, ЧСС, ЧДД, АД), а также оценка выраженности ключевых симптомов заболевания на момент поступления и в динамике.

Клинический анализ крови (при поступлении и выписке из стационара), который включал в себя определение уровня гемоглобина, количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и содержания абсолютного числа нейтрофилов и лимфоцитов, а также скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Для анализа использовался гематологический анализатор PCE-90 фирмы «ERMA» (Япония). Биохимический анализ крови (при поступлении и выписке из стационара): АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЛДГ, ПТИ, α -амилаза, глюкоза, креатинин, общий белок, альбумин, С-реактивный белок. Иммунологический анализ с оценкой способности иммунокомпетентных клеток к продукции спонтанных и индуцированных цитокинов: IL-10, IFN- α и IFN- γ . Иммунологический анализ проводился дважды: в период разгара заболевания и в период реконвалесценции. Использовались соответствующие наборы реагентов производства ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург. Указанные показатели определяли дважды (при поступлении и при выписке): в первые 1–3 дня от начала заболевания и через 7–10 дней (по мере выздоровления). Чувствительность метода составляет 5–30 пг/мл [10, 11].

Выделение штаммов вируса гриппа с последующим антигенным анализом проводилось на базе лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Материалом для диагностики и выделения вирусов гриппа были назофарингеальные мазки, взятые в день поступления. Кроме эпидемических изолятов 2013–2014 гг. выделения, в работе были использованы вирусы гриппа человека из коллекции «НИИ гриппа», а также присланные из Международных центров ВОЗ (CDC&P, Атланта, США; NIMR, Лондон, Великобритания). Выделение и восстановление вирусов проводили на клеточных линиях MDCK (CDC, Атланта, США) и на 10-дневных куриных эмбрионах, поставляемых ООО «Племрепродуктор» (пос. Синявино, Ленинградская обл., Россия). Идентификацию вирусов гриппа проводили согласно методическим рекомендациям ВОЗ [12] и методическим рекомендациям «Выделение вирусов в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация» [13]. Идентификацию вирусов проводили в реакции торможения гемагглютина-

ции (РТГА) с набором диагностических сывороток ВОЗ. Антигенный анализ проводили в РТГА с использованием панели гипериммунных крысиных антисывороток, полученных против эпидемических и референс-штаммов вирусов гриппа разных лет выделения. Диагностика гриппа проводилась методом ПЦР (ОТ-ПЦР в режиме реального времени) с использованием комплекта реагентов по протоколу CDC (Атланта, США), а также наборов Ампли Сенс Influenza virus A/H1-swine-FL (ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора) на базе лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Оценка резистентности выделенных штаммов вируса гриппа к противовирусным препаратам проводилась на базе лаборатории молекулярных основ химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. Секвенирование с последующим филогенетическим анализом полученных штаммов произведено на базе лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России.

В качестве инструментальных методов исследования применялись УЗИ органов малого таза, ЭКГ (по показаниям), рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа (по показаниям), пульсоксиметрия. Показатели насыщения артериальной капиллярной крови кислородом (SatO₂) и частоту сердечных сокращений определяли с помощью пульсового оксигемометра «Оксипульс-М» (НПО «Момент», СПб);

Статистический анализ полученных данных проведен с помощью пакета программ Statistica, версия 5.5, для операционной системы Windows с использованием методов вариационной статистики. Количественные значения приведены в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, а SD – стандартное отклонение. Для оценки достоверности различий количественных признаков использовались параметрические критерии (t -тест), для качественных признаков – непараметрические критерии (Манна–Уитни, χ^2 с поправкой Йетса, точный критерий Фишера, а также критерии Вилкоксона и Мак–Немара). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Абсолютное большинство пациенток из исследуемых групп и группы сравнения были госпитализированы в период разгара заболевания на 2–3-й день болезни. Беременные, инфицированные вирусом гриппа типа В, госпитализировались несколько позже, в среднем на 5-й день от появления первых симптомов заболевания. Большинство пациенток, инфицированных вирусом гриппа А (всех подтипов) и В, отмечали острое начало заболевания, хотя у 33% ($n = 8$) беременных, инфицированных вирусом гриппа типа А(H1N1)pdm09, заболевание развивалось постепенно. Абсолютное большинство, 65% ($n = 14$), пациенток из группы сравнения также от-

Частота встречаемости симптомов заболевания в динамике

Жалоба	1-я группа (n = 2),%		2-я группа (n = 7),%		3-я группа (n = 5),%		Группа сравнения (n = 26),%	
	1–3-й день	3–6-й день	1–3-й день	3–6-й день	1–3-й день	3–6-й день	1–3-й день	3–6-й день
Боли в мышцах и суставах	50	18	71	28	100	0	55	15
Головная боль	81	9	71	14	100	0	80	20
Сухой кашель	89	67	100	100	0	0	64	45
Влажный кашель	22	22	0	0	0	0	27	18
Одышка	5	0	0	0	0	0	0	4
Боли в горле	64	19	86	86	67	0	81	38
Насморк	73	43	71	43	67	33	76	57
Заложенность носа	59	32	71	57	33	33	76	62
Слабость	91	24	100	57	100	0	100	57
Тошнота	32	0	57	28	33	0	19	0
Диарея	14	4	28	0	0	33	4	0
Боли в животе	9	0	28	0	0	33	9	4
Носовые кровотечения	5	5	0	0	0	0	6	6
Гиперемия зева	90	50	100	100	67	67	100	75
Гипертрофия миндалин	13	8	0	0	0	0	4	0
Увеличение регионарных лимфатических узлов	21	13	14	0	0	0	0	0

мечали острое начало заболевания. Так, 78% пациенток, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm09, и 81% пациенток группы сравнения отмечали повышение температуры тела до 38°C и выше, в то время как среди пациенток с гриппом типа A(H3N2) и типа В лишь 57 и 66% беременных соответственно отмечали высокую гипертермию.

Частота встречаемости различных клинических симптомов заболевания представлена в табл. 1. Из таблицы видно, что наиболее часто встречающимися первыми симптомами заболевания у беременных, инфицированных вирусом гриппа типа A(H1N1)pdm09, были проявления интоксикационного и катарального характера: общая слабость (91%), повышение температуры тела более 38°C (78%), головная боль (78%), боли в мышцах и суставах (61%), кашель (74%), насморк (65%), заложенность носа (61%). Следует отметить, что такая характерная для гриппа симптоматика, как саднение и боли за грудной в первые дни заболевания, отмечались лишь у четверти пациенток 1-й группы.

Среди больных, инфицированных вирусом гриппа типа A(H3N2), в первые дни болезни преобладали катаральные проявления: боли в горле (100%), заложенность носа (100%), кашель (71%). Практически все обследованные отмечали наличие общей слабости, и 71% больных жаловались на наличие головной боли. Следует отметить, что у лиц, инфицированных вирусом гриппа типа А, в ряде случаев наблюдались желудочно-кишечные расстройства. Так, почти у четверти пациентов имела место тошнота, иногда тошнота сопровождалась болями в животе и диареей. У пациентов с гриппоподобными заболе-

ваниями указанные симптомы наблюдались значительно реже.

Первыми симптомами заболевания у пациенток с гриппом типа В были также проявления интоксикационного характера: общая слабость (100%), головная боль (100%), боли в мышцах и суставах (100%) и повышение температуры тела выше 38°C (66%). Катаральные явления в первые дни болезни наблюдались лишь у 67% из числа обследованных.

У больных, страдающих гриппоподобными заболеваниями (группа сравнения), по сравнению с пациентами, страдающими верифицированным гриппом, существенных отличий, кроме диспепсического синдрома, в характере клинического течения начального периода заболевания не было.

При анализе характера клинического течения болезни в динамике заболевания установлено, что к 3–6-му дню у больных во всех исследуемых группах отмечалось уменьшение интоксикационных и катаральных проявлений. Только у небольшого числа (13%) больных гриппом A(H1N1)pdm09 в период разгара болезни появилась гипертрофия миндалин и увеличение регионарных лимфатических узлов.

В клиническом анализе крови в разгар заболевания только у лиц, инфицированных вирусом A(H1N1)pdm09 и вирусом гриппа В, отмечалась выраженная лимфопения при нормальном уровне лейкоцитов и некотором увеличении СОЭ. В периоде ранней реконвалесценции все гематологические показатели (кроме СОЭ) возвращались к нормальным значениям (табл. 2). У лиц из группы сравнения, напротив, имел место относительный лейкоцитоз при нормальном содержании лимфоцитов и увеличении

Таблица 2

Клинический анализ крови

Показатель	1-я группа (n = 24) (M ± SD)		2-я группа (n = 7) (средний)		3-я группа (n = 5) (средний)		Группа сравнения (n = 26) (средний)	
	поступление	выписка	поступление	выписка	поступление	выписка	поступление	выписка
Гемоглобин, г/л	125,87	114,5	126,14	97	113	130	108,95	107,14
Эритроциты, ·10 ¹² /л	3,82	3,59	3,91	3,83	3,67	2,68	3,82	3,65
Тромбоциты, ·10 ⁹ /л	183,56	203,87	199,71	210,17	197,33	175	214,57	217,43
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	7,53	7,78	8,5	6,88	8,93	7,5	8,61	9,03
Нейтрофилы, ·10 ⁹ /л	6,14	4,86	6,44	3,78	6,5	5,26	6,7	6,28
Лимфоциты (10 ⁹ /л)	0,90	2,19	1,35	2,14	0,87	1,31	1,26	2,03
Моноциты, ·10 ⁹ /л	0,45	0,54	0,43	0,53	0,84	0,75	0,65	2,26
СОЭ, мм/ч	29,77	23,67	22,67	21,33	33	25	28,81	26,86

СОЭ. При биохимическом исследовании существенных различий между средними показателями исследуемых групп не наблюдалось.

При поступлении в стационар состояние всех больных оценивалось как среднетяжелое. Пациентов с тяжелыми формами заболевания не было. Среди осложнений гриппа у 4 больных была диагностирована пневмония. Причем пневмония была диагностирована также у 1 пациентки из группы сравнения. У 1 больной гриппом А(Н1N1)pdm09 при рентгенографии выявлены унифокальные изменения в ткани легких, а также плевральный выпот. У 2 больных гриппом, вызванным вирусом А(Н3N2),

также при рентгенографии грудной клетки были выявлены унифокальные изменения.

Абсолютное большинство пациенток во всех исследуемых группах требовали назначения жаропонижающей терапии, которая проводилась с использованием таблетированных или инфузионных форм парацетамола. 86% больных гриппом А(Н1N1)pdm09 и 67% – гриппом А(Н3N2) с первых дней поступления получали противовирусные препараты (осельтамивир или занамивир). Более четверти больных из группы сравнения также с момента поступления получали противовирусные препараты. Терапию все пациентки переносили хорошо, ни у

Таблица 3

Антигенная структура вирусов гриппа А(Н1N1)pdm, выделенных в России эпидемический сезон 2013–2014 гг.

Вирус гриппа	Крысиные антисыворотки к вирусам гриппа		2-я группа (n = 7) (средний)		3-я группа (n = 5) (средний)		Группа сравнения (n = 26) (средний)	
	А/Калифорния/07/09	А/СПб/56/09	А/Ю.Каролина/20/10	А/Христчерч 16/10	А/СПб/27/11	А/Гонконг/5659/12	А/СПб/26/13	А/СПб/6/14
А/Калифорния/07/09	640	320	640	160	320	160	640	320
А/С.Петербург/56/09	640	640	640	160	160	160	320	320
А/Ю.Каролина/20/10	640	640	1280	320	320	320	640	640
А/Христчерч/16/10	640	320	640	1280	160	80	160	320
А/С.-Петербург/27/11	640	640	1280	320	320	160	320	640
А/Гонконг/5659/12	320	320	640	320	320	320	640	640
А/С.-Петербург/26/13	320	320	640	160	320	160	640	640
А/С.-Петербург/6/14	320	320	640	320	320	320	640	1280
А/Красноярск/1/14	320	320	320	320	320	160	320	640
А/Красноярск/2/14	640	320	640	320	320	320	640	1280
А/Красноярск/3/14	640	320	320	320	320	320	320	640
А/Красноярск/4/14	320	320	320	320	160	160	320	640
А/Красноярск/5/14	320	320	320	160	160	160	320	640
А/Красноярск/6/14	320	320	320	160	160	160	320	640
А/Красноярск/7/14	320	320	320	320	320	160	320	640
А/Красноярск/8/14	320	320	320	320	320	160	320	640
А/Новосибирск/13/14	320	160	320	320	320	160	320	1280
А/Новосибирск/14/14	160	160	320	160	160	80	160	320

Таблица 4

Антигенная структура вирусов гриппа В (Ямагатская линия), выделенных в России в эпидемический сезон 2013–2014 гг.

Вирус гриппа В/Ямагатская линия	Крысиные антисыворотки против вирусов гриппа В/Ямагатская линия			
	В/Висконсин/1/10	В/Массачусетс/2/12	В/СП6 /42/12	В/СП6/91/13
В/Висконсин/1/10	160	160	320	160
В/Массачусетс/2/12	160	640	640	320
В/С.-Петербург/42/12	160	320	640	320
В/С.-Петербург/91/13	80	160	320	320
В/Новосибирск/47/14	80	80	320	80

Таблица 5

Анализ резистентности штаммов вируса гриппа типа А

Изолят	Подтип	Занамивир, EC ₅₀ , нМ	Осельтамивир, EC ₅₀ , нМ	Ремантадин EC ₅₀ , мкМ
А/Красноярск/1/2014	А(Н1N1)pdm	0,23	0,48	> 56
А/Красноярск/2/2014	А(Н1N1)pdm	0,39	0,46	> 56
А/Красноярск/4/2014	А(Н1N1)pdm	0,56	0,29	> 56
А/Красноярск/5/2014	А(Н1N1)pdm	0,45	0,34	> 56
А/Новосибирск/6/2014	А(Н1N1)pdm	0,51	0,29	> 56

одной больной не было зарегистрировано нежелательных побочных эффектов.

Иммунологический анализ с оценкой способности иммунокомпетентных клеток к продукции спонтанных и индуцированных цитокинов был проведен у 8 пациенток с гриппом А. Полученные данные свидетельствуют о достоверном увеличении индуцированной продукции IFN- γ в период реконвалесценции и существенном ингибировании продукции этого цитокина в период разгара заболевания. Такие результаты могут быть объяснены вероятным иммуносупрессивным действием вирусов гриппа, направленных в первую очередь на подавление пролиферации и активности Т-лимфоцитов и NK-клеток, которые являются основными продуцентами IFN- γ в организме.

Проведен антигенный анализ 11 штаммов, выделенных из назофарингеальных смывов больных гриппом. Из 11 изолятов 10 относились к вирусу гриппа А(Н1N1)pdm, 1 – к вирусу гриппа В. Проанализированные в РТГА штаммы пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09 сохранили высокую гомологию с референс-штаммом А/Калифорния/07/09 и его российским аналогом А/С.-Петербург/56/09. Все выделенные вирусы также реагировали с титрами 1/1–1/4 гомологичного титра с антисыворотками против более современных референс-штаммов А/С.-Петербург/27/11 и А/Гонконг/5659/12 и с антисыворотками против российских изолятов, выбранных нами в качестве референс-штаммов А/С.-Петербург/26/13 и А/С.-Петербург/6/14 (табл. 3). Это иллюстрирует почти полное отсутствие антигенного дрейфа вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 с момента его появления в человеческой популяции в 2009 г., несмотря на постепенное накопление точечных мутаций в гене гемагглютинаина. Вирус гриппа В/Новосибирск/47/14 относился к ямагатской разновидности и более близок

штаммам, циркулировавшим в эпидемический сезон 2011–2012 гг. и эталону В/Висконсин/1/10 (табл. 4).

Все выделенные штаммы вируса гриппа типа А оказались резистентными к ремантадину и чувствительными к занамивиру и осельтамивиру (табл. 5).

Выводы

1. Первыми симптомами гриппа, вызванного вирусами типа А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2), у беременных являются проявления интоксикационного и катарального синдромов. Саднение и боли за грудиной в качестве первых симптомов заболевания отмечали лишь пациентки, инфицированные вирусом типа А(Н1N1)pdm09. В разгар заболевания у беременных, инфицированных вирусом гриппа типа А вне зависимости от подтипа наблюдались симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, диарея и боли в животе. В клиническом анализе крови у пациенток с гриппом, вызванным вирусом типа А(Н1N1)pdm09, отмечалась более выраженная лимфопения, причем абсолютное содержание лимфоцитов у данной категории больных полностью нормализовалось в период реконвалесценции.

2. Абсолютное большинство беременных с гриппом и ОРВИ требовали назначения жаропонижающей терапии, которая проводилась с использованием таблетированных или инфузионных форм парацетамола.

3. У беременных с гриппом и ОРВИ в период разгара заболевания отмечается существенное ингибирование индуцированной продукции IFN- γ ИКК. Такие результаты указывают на то, что вирусы, вызывавшие заболевания, могут обладать иммуносупрессивным действием, направленным в первую очередь на подавление пролиферации и активности Т-лимфоцитов и NK-клеток.

4. Антигенный анализ выделенных штаммов вирусов гриппа позволил установить почти полное отсутствие антигенного дрейфа вируса гриппа А(H1N1)pdm09 с момента его появления в человеческой популяции в 2009 г., несмотря на постепенное накопление точечных мутаций в гене гемагглютина. Вирус гриппа В/Новосибирск/47/14 относится к ямагатской разновидности и более близок штаммам, циркулировавшим в эпидемический сезон 2011–2012 гг., и эталону В/Висконсин/1/10.

5. Все штаммы вируса гриппа типа А, выделенные из материалов от беременных женщин, оказались резистентными к ремантадину и чувствительными к занамивиру и осельтамивиру.

ЛИТЕРАТУРА

- Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011; 8(7):e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053. Epub 2011 Jul 5.
- Lim Boon H., Mahmood Tahir A. *Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy*. United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS). 2010.
- Киселев О.И., Покровский В.И. *Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии*. СПб.: Принт; 2012.
- Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., Schmitz A.M., Benoit S.R., Louie J. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(20): 1935–44.
- Webb S.A., Pettilä V., Seppelt I., Bellomo R., Bailey M., Cooper D.J. et al. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1925–34.
- Shears P., Sluman C., Harvey D. Sever Bacterial Sepsis Associated with Influenza: Antimicrobial Management in Adults. *Clinical guideline*. 2012; vol. 2.
- Kanellopoulos-Langevin S., Caucheteux S.M., Verbeke P., Ojcius D.M. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the fetomaternal interface. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 121.
- Uchida N., Ohyama K., Bessho T., Takeichi M., Toyoda H. Possible roles of proinflammatory and chemoattractive cytokines produced by human fetal membrane cells in the pathology of adverse pregnancy outcomes associated with influenza virus infection. *Mediat. Inflamm.* Vol. 2012 (2012), Article ID 270670, 32 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/270670>
- Çetinkaya M., Özkan H., Çelebi S., Köksal N., Hacımustafaoglu M. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? *Turk. J. Pediatr.* 2011; 53: 441–4.
- Kiselev O.I. *Determination of Interferon Status as a Method of Evaluating the Immunoreactivity in Various Forms of Pathology: A Manual for Physicians [Opredelenie interferonovogo statusa kak metod otsenki immunoreaktivnosti pri razlichnykh formakh patologii]*. St. Petersburg: Print; 2002. (in Russian)
- Sennikov S.V., Silkov A.N. Methods for determining cytokine. *Tsitokiny i vospalenie*. 2005; 4(1): 22–7. (in Russian)
- WHO. *WHO Manual for the Laboratory Diagnosis and Virological Surveillance of Influenza*. 2011.
- Sominina A.A., Burceva E.I., Lobova T.G. et al. *Isolation of Influenza Viruses in Cell Cultures and Chicken Embryos and Their Identification: Guidelines. [Vydelenie virusov grippa v kletochnykh kulturakh i kurinykh embrionakh i ikh identifikatsiya]*. Sankt-Peterburg; «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo». 2006. (in Russian)

Received 24.07.15

Сведения об авторах:

Сологуб Тамара Васильевна, доктор мед. наук, проф., заместитель директора по научной и клинической работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: sologub@influenza.spb.ru; **Тихонова Елена Петровна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ГБОУ ВПО «Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, e-mail: tihonovaer@mail.ru; **Краснова Елена Игоревна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Новосибирского государственного медицинского университета» Минздрава России, e-mail: krasnova-inf@rambler.ru; **Коновалова Надежда Игоревна**, канд. биол. наук, сотр. лаб. эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России; **Зарубаев Владимир Викторович**, канд. биол. наук, зав. группой по тестированию специфической активности противовирусных соединений ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: vladimir.zarubaev@influenza.spb.ru; **Еропкин Михаил Юрьевич**, доктор биол. наук, зав. лаб. эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: mikhail.eropkin@influenza.spb.ru; **Цветков Валерий Владимирович**, аспирант, научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: suppcolor@gmail.com; **Голобоков Георгий Станиславович**, науч. сотр. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: llama228@yandex.ru

Поступила 24.07.15

REFERENCES

- Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011; 8(7):e1001053. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053. Epub 2011 Jul 5.
- Lim Boon H., Mahmood Tahir A. *Influenza A H1N1 2009 (Swine*