

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 618.3-06:616.921.5]-036.1

Зенин И.В., Попов А.Ф., Горелова И.С., Симакова А.И., Дмитренко К.А.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ГРИППА У БЕРЕМЕННЫХ

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 690002, г. Владивосток, Россия, просп. Острякова, д. 2

Беременные женщины подвержены повышенному риску развития тяжёлого гриппа как пандемического, так и сезонного. Проанализировано 277 историй болезни беременных с диагнозом грипп за 2009–2016 гг. Нами сформированы две группы: I группа – 113 (40,8%) – женщины, у которых был обнаружен грипп А (H1N1)pdm09, II группа – 164 (59,2%) – беременные, при обследовании которых выделен один из сезонных вирусов гриппа: А (H3N2) (109 чел., 66,5%) или В (55 чел., 33,5%). Большинство женщин заболели гриппом во II и III триместрах гестации (114 чел., 41,2% и 94 чел., 33,9% соответственно). Длительность стационарного лечения пациенток I группы была достоверно дольше, чем II группы ($p < 0,01$). У беременных с пандемическим гриппом достоверно чаще встречались симптомы: повышение температуры тела до 38 °C и выше ($\chi^2 = 8,360$, $p < 0,01$), головная боль ($\chi^2 = 10,468$, $p < 0,01$), сухой кашель ($\chi^2 = 6,612$, $p < 0,05$), одышка ($\chi^2 = 21,270$, $p < 0,01$), слабость ($\chi^2 = 3,960$, $p < 0,05$), тошнота и рвота ($\chi^2 = 8,197$, $p < 0,01$), чем у пациенток с сезонным гриппом. Тяжёлое течение гриппа достоверно чаще наблюдалось у женщин в первой группе, чем во второй ($\chi^2 = 17,717$, $p < 0,01$). Среди осложнений гриппозной инфекции – пневмония ($\phi^*_{\text{эмп}} = 4,09$, $p < 0,01$) и катаральный синусит ($\phi^*_{\text{эмп}} = 1,914$, $p < 0,05$) регистрировались достоверно чаще при высокопатогенном гриппе по сравнению с сезонным. Противовирусную терапию получали 238 беременных (85,9%). Течение беременности у женщин, перенёвших грипп, в первой группе достоверно чаще, чем во второй, осложнилось развитием отёков беременных ($\phi^*_{\text{эмп}} = 2,536$, $p < 0,01$), хронической гипоксией плода ($\phi^*_{\text{эмп}} = 2,247$, $p < 0,05$), преждевременным и ранним излитием околоплодных вод ($\chi^2 = 4,723$, $p < 0,05$). Пандемический грипп в отличие от сезонного характеризовался более тяжёлым течением, что было обусловлено преобладанием в клинике заболевания выраженных проявлений лихорадочно-интоксикационного синдрома, высокой частотой развития осложнений, среди которых лидирующее место занимала пневмония с летальностью.

Ключевые слова: грипп пандемический; грипп сезонный; беременные женщины; клиническая картина; осложнения; противовирусная терапия; течение беременности.

Для цитирования: Зенин И.В., Попов А.Ф., Горелова И.С., Симакова А.И., Дмитренко К.А. Клиническая картина гриппа у беременных. Клиническая картина гриппа у беременных. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2018; 23(1): 15-22. DOI: 10.17816/EID42638.

Zenin I.V., Popov A.F., Gorelova I.S., Simakova A.I., Dmitrenko K.A.

THE CLINICAL PICTURE OF INFLUENZA IN PREGNANT WOMEN

Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Avenue, 690002 Vladivostok, Russia

Pregnant women are at the high risk for the development of severe both pandemic and seasonal influenza. There were analyzed medical histories of 277 influenza pregnant women observed in 2009-2016. Patients were divided into two groups: I (113 cases, 40.8%) - influenza A women (H1N1) pdm09, II (164 patients, 59.2%) - seasonal influenza pregnant women: A (H3N2) (109 females, 66.5%) or B (55 cases, 33.5%). Most women developed influenza in the second and third trimester of the gestation (114 cases, 41.2%, and 94 cases, 33.9%, respectively). The duration of inpatient treatment of pregnant women in the first group was significantly longer than in cases from the second group ($p < 0.01$). In pandemic influenza pregnant women symptoms, as follows: a rise in body temperature to 38° C and higher ($\chi^2 = 8.360$, $p < 0.01$), headache ($\chi^2 = 10.468$, $p < 0.01$), dry cough ($\chi^2 = 6.612$, $p < 0.05$), dyspnea ($\chi^2 = 21.270$, $p < 0.01$), weakness ($\chi^2 = 3.960$, $p < 0.05$), nausea and vomiting ($\chi^2 = 8.197$, $p < 0.01$) were significantly more frequent than in patients with seasonal form. The severe course of influenza in women from the first group was significantly more frequent than in patients from the second group ($\chi^2 = 17.717$, $p < 0.01$). In high pathogenic influenza pneumonia ($\phi^*_{\text{эмп}} = 4.09$, $p < 0.01$) and catarrhal sinusitis ($\phi^*_{\text{эмп}} = 1.914$, $p < 0.05$) were recorded significantly more often in comparison with seasonal form. 238 influenza pregnant women (85.9%) received the antiviral therapy. In influenza women from the first group the course of pregnancy was complicated by the development of edemas ($\phi^*_{\text{эмп}} = 2.536$, $p < 0.01$), chronic fetal hypoxia ($\phi^*_{\text{эмп}} = 2.247$, $p < 0.05$), premature and early discharge of amniotic fluid ($\chi^2 = 4.723$, $p < 0.05$) significantly more often than in cases from the second group. Pandemic influenza was characterized by the more severe course due to the prevalence of severe manifestations of the febrile-intoxication syndrome in the clinical picture, high incidence of complications, among which pneumonia was leading and lethality in contrast with seasonal influenza.

Key words: pandemic influenza; seasonal influenza; pregnant women; clinical picture; complications; antiviral therapy; during pregnancy.

For citation: Zenin I.V., Popov A.F., Gorelova I.S., Simakova A.I., Dmitrenko K.A. The clinical picture of influenza in pregnant women. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)*. 2018; 23(1):15-22. (In Russian). DOI: 10.17816/EID42638.

For correspondence: Zenin I.V., MD, assistant of the Department of Infectious Diseases the Department of Infectious diseases of the Pacific State Medical University, 2, Ostryakov Avenue, Vladivostok, 690002, Russia, e-mail: iwin.127.fe@gmail.com

Information about authors:

Zenin I.V., <http://orcid.org/0000-0002-6151-1432>

Для корреспонденции: Зенин Иван Васильевич, ассистент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, E-mail: iwin.127.fe@gmail.com

Popov A.F., <http://orcid.org/0000-0002-5166-5569>

Gorelova I.S., <http://orcid.org/0000-0002-4635-4678>

Simakova A.I., <http://orcid.org/0000-0002-3334-4673>

Dmitrenko K.A., <http://orcid.org/0000-0001-6571-4555>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received 05.10.2017

Accepted 10.04.2018

Введение

Грипп – наиболее массовое заболевание человека, которое занимает лидирующее место в структуре инфекционных болезней большинства стран мира [1]. Актуальность проблемы определяет его повсеместное распространение, высокие цифры заболеваемости населения земного шара, ежегодно возникающие вспышки, частые эпидемии и даже пандемии, а также негативные социально-экономические последствия, неблагоприятное влияние на жизнь общества [2, 3].

Гриппозная инфекция у большинства людей протекает в среднетяжелой форме [4]. Однако беременные женщины подвержены повышенному риску развития тяжелого заболевания, вызванного как пандемическим, так и сезонным вирусом гриппа [5, 6]. Основными причинами тяжелого течения гриппа и других респираторных инфекций среди беременных женщин является, во-первых, физиологическое состояние иммунной системы при беременности. Иными словами, иммуносупрессия, обусловленная определенными гормонами, общим метаболизмом, синтезом альфа-фетопroteина и другими факторами [7, 8]. Во-вторых, высокая потребность организма матери и плода в кислороде, а также повышенная чувствительность к гипоксии, особенно во втором и третьем триместрах гестации [8, 9]. Кроме вышеуказанных причин следует отметить и общие факторы риска развития тяжелых осложнений гриппа, которые могут встречаться и у беременных женщин. Это и сопутствующая хроническая патология легких (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма и др.), и сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и др.), наличие эндокринных (сахарный диабет и др.) и метаболических (в первую очередь ожирение) нарушений, а также ряда других заболеваний (аутоиммунных, неврологических, онкологических, хронической алкогольной интоксикации и проч.) [9, 10].

Цель исследования – изучить клиническую картину гриппа у беременных женщин в зависимости от серотипа вируса, вызвавшего заболевание.

Материалы и методы

Проанализировано 277 архивных историй болезни беременных женщин с диагнозом грипп за

2009 – 2016 гг., находившихся на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУЗ «Краснодарская клиническая больница № 2» г. Владивостока.

Диагноз гриппа устанавливали на основании совокупности клинико-анамнестических, эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных. Вирус гриппа был определен методом ОТ-ПЦР-анализа в смывах и мазках из полости носа и ротоглотки во всех случаях (100%). Все пациенты с гриппозной инфекцией в зависимости от серотипа выделенного у них вируса были распределены на две группы: I группа – 113 пациенток, 40,8% – беременные женщины, у которых был обнаружен высокопатогенный грипп A(H1N1)pdm09, II группа – 164 пациентки, 59,2% – беременные женщины, при обследовании которых выделен один из сезонных вирусов гриппа: A(H3N2) или B; частота встречаемости каждого из них составила 109 (66,5%) и 55 (33,5%) случаев соответственно. Обе группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст в первой группе составил $27,2 \pm 1,3$ лет, во второй группе – $26,8 \pm 1,5$ лет, $p > 0,05$) и срокам поступления в стационар ($1,9 \pm 0,3$ и $2,2 \pm 0,1$ соответственно, $p > 0,05$). Вакцинопрофилактика не была проведена ни у одной из пациенток (рис. 1).

Математическая обработка полученных результатов проведена с помощью программного пакета STATISTICA 12.6 (StatSoft, USA). Статистический анализ включал описательную статистику групп объектов исследования (вычисление средних значений и стандартной ошибки средних величин). Вид распределения значений изучаемых показателей закону нормального распределения устанавливали с помощью построения и визуальной оценки гистограмм распределения и критерия Шапиро–Уилка. Также использовали параметрическую (t -критерий Стьюдента для независимых выборок) и непараметрическую статистику (оценка различий между двумя группами по одному показателю – критерий Колмогорова–Смирнова; анализ качественных признаков: χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона, при необходимости – критерий χ^2 с поправкой Йейтса и критерий ϕ^* – угловое преобразование критерия Фишера). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05 (чем меньше уровень значимости, тем доказательнее результаты).

Таблица 1

Распределение беременных женщин, перенёсших грипп различных серотипов, по триместрам гестации, абс. (%)

Триместры гестации	Беременные женщины, перенёсшие грипп (n = 277)		Итого (n = 277)
	I группа (высокопатогенный грипп А(Н1N1)pdm09, n = 113)	II группа (сезонный грипп А(Н3N2) или В, n = 164)	
I	28(24,7%)	41(25%)	69(24,9%)
II	49(43,4%)	65(39,6%)	114(41,2%)
III	36(31,9%)	58(35,4%)	94(33,9%)

Результаты

Высокопатогенный грипп. Грипп А(Н1N1)pdm09 был диагностирован у 113 пациентов в возрасте от 18 до 39 лет (средний возраст $27,2 \pm 1,3$ лет), что составило 40,8% от общего количества

беременных женщин, перенёсших данное инфекционное заболевание за указанный промежуток времени. Большинство беременных женщин заболели гриппом во II триместре гестации – 49 пациенток (43,4%) (табл. 1).

ТВ 85% случаев пациенты были госпитализированы в профильное отделение на 1-2 сут от момента начала заболевания. Средние сроки нахождения в стационаре составили 6-7 сут ($6,7 \pm 0,3$; 78,8% беременных).

Клиническая картина характеризовалась наличием основных типичных симптомов, свойственных для гриппа. Во всех случаях заболевание начиналось внезапно, стремительно. Среди ведущих синдромов наблюдались лихорадочно-интоксикационный и катарально-респираторный. Лихорадка с повышением температуры тела до 38 °С и выше регистрировалась у 109 пациенток (96,5%) (табл. 2).

Таблица 2

Частота встречаемости клинических симптомов у беременных женщин больных гриппом различных серотипов (n = 277)

Клинический симптом	I группа (высокопатогенный грипп А(Н1N1)pdm09, n = 113)		II группа (сезонный грипп А(Н3N2) или В, n = 164)		Статистика
	Абс.	%	Абс.	%	
Повышение температуры тела (38 °С и выше)	109	96,5	141	86,0	$\chi^2 = 8,360$ $p < 0,01$
Головная боль	97	85,8	113	68,9	$\chi^2 = 10,468$ $p < 0,01$
Ломота в суставах, боли в мышцах	55	48,7	65	39,6	$\chi^2 = 2,226$ $p > 0,05$
Боль при движении глазных яблок	21	18,6	53	32,3	$\chi^2 = 6,445$ $p < 0,05$
Сухой кашель	100	88,5	125	76,2	$\chi^2 = 6,612$ $p < 0,05$
Першение/боль в горле	68	60,2	111	67,7	$\chi^2 = 1,649$ $p > 0,05$
Одышка	53	46,9	34	20,7	$\chi^2 = 21,270$ $p < 0,01$
Насморк	49	43,4	109	66,5	$\chi^2 = 14,569$ $p < 0,01$
Слабость	101	89,4	132	80,5	$\chi^2 = 3,960$ $p < 0,05$
Геморрагические проявления	24	21,2	21	12,8	$\chi^2 = 3,498$ $p > 0,05$
Тошнота, рвота	19	16,8	10	6,1	$\chi^2 = 8,197$ $p < 0,01$
Диарея	9	8,0	3	1,8	$\varphi^*_{\text{эп}} = 2,495$ $p < 0,01$
Менингизм	4	3,5	1	0,6	$\varphi^*_{\text{эп}} = 1,808$ $p < 0,05$

Примечание. χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона; φ^* – угловое преобразование критерия Фишера; p – статистическая значимость.

Среди симптомов интоксикации отмечались такие, как головная боль (97 пациенток, 85,8%), ломота в суставах и боль в мышцах (55 пациенток, 48,7%), боль при движении глазных яблок (21 пациентка, 18,6%). Преимущественно у всех беременных женщин (89,4%) катарально-респираторный синдром присоединялся к лихорадочно-интоксикационному синдрому с первых часов заболевания и был представлен прежде всего сухим кашлем (100 пациенток, 88,5%), першением/болью в горле (68 пациенток, 60,2%), несколько реже – одышкой (53 пациентки, 46,9%) и насморком (49 пациенток, 43,4%). Кроме вышеперечисленных в клинике гриппа А(Н1N1)pdm09 встречались следующие симптомы: слабость (101 пациентка, 89,4%), геморрагические проявления в виде носовых кровотечений, геморрагий на мягком нёбе и склерах, примеси крови в мокроте (24 пациентки, 21,2%), а также тошнота и рвота

Таблица 3

Частота встречаемости осложнений у беременных женщин гриппом различных серотипов (n = 277)

Осложнение	I группа (высокопатогенный грипп A(H1N1)pdm09, n = 113)		II группа (сезонный грипп: A(H3N2) или B, n = 164)		Статистика
	Абс.	%	Абс.	%	
Пневмония	14	12,4	2	1,2	$\phi^*_{\text{эмп}} = 4,09$ $p < 0,01$
Синусит	7	6,2	3	1,8	$\phi^*_{\text{эмп}} = 1,914$ $p < 0,05$
ОДН	1	0,9	–	–	$\chi^2 = 1,457$ $p > 0,05$
ОРДС	2	1,8	–	–	$\chi^2 = 2,924$ $p > 0,05$
ИТШ	2	1,8	–	–	$\chi^2 = 2,924$ $p > 0,05$
ДВС	1	0,9	–	–	$\chi^2 = 1,457$ $p > 0,05$
Обострение хронического бронхита	1	0,9	1	0,6	$\phi^*_{\text{эмп}} = 0,286$ $p > 0,05$
Евстахеит	1	0,9	1	0,6	$\phi^*_{\text{эмп}} = 0,286$ $p > 0,05$
Инфекция мочевыводящих путей	1	0,9	–	–	$\chi^2 = 1,457$ $p > 0,05$

Примечание. ϕ^* – угловое преобразование критерия Фишера; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона; p – статистическая значимость.

пациенток, 12,4%) и катаральный синусит (7 пациенток, 6,2%), реже встречались такие осложнения, как обострение хронического бронхита, евстахеит и инфекция мочевыводящих путей (табл. 3). Следует отметить, что в двух случаях воспаление лёгких сопровождалось развитием острой дыхательной недостаточности (ОДН, 0,9%), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС, 1,8%), инфекционно-токсического шока (ИТШ, 1,8%) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС, 0,9%).

Один из 24-х случаев тяжёлой формы гриппа A(H1N1)pdm09 закончился летальным исходом пациентки (0,9%). Пациентка X., 39 лет, доставлена в палату реанимации и интенсивной терапии инфекционного отделения бригадой скорой медицинской помощи на шестые сутки от начала заболевания с направительным диагнозом «Грипп, тяжёлое течение, осложнённый пневмонией. Беременность 33-34 нед». На момент поступления беременная женщина предъявляла жалобы на сухой приступообразный кашель, чувство нехватки воздуха, повышение температуры тела до 39-40 °С, головные боли, ломоту в теле, выраженную

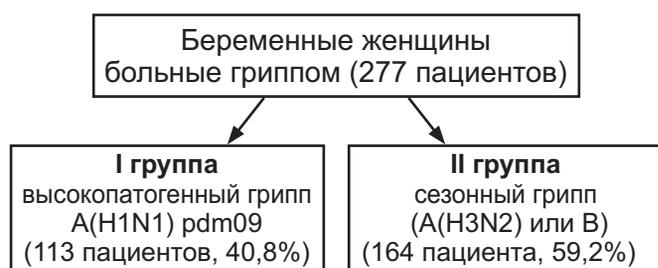


Рис. 1. Обследованный контингент пациентов.

(19 пациенток, 16,8%), диарея (9 пациенток, 8%) и менингизм (4 пациентки, 3,5%).

В большинстве случаев продолжительность основных клинических синдромов лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного составила в среднем $4,9 \pm 0,3$ и $6,7 \pm 0,5$ сут соответственно (рис. 2).

Среднетяжёлое течение высокопатогенного гриппа отмечалось у 89 пациенток (78,8%), соответственно в 21,2% случаях (24 пациентки) наблюдались тяжёлые формы заболевания (рис. 3), которые преимущественно были обусловлены присоединением осложнений.

Среди осложнений преобладали пневмония (14

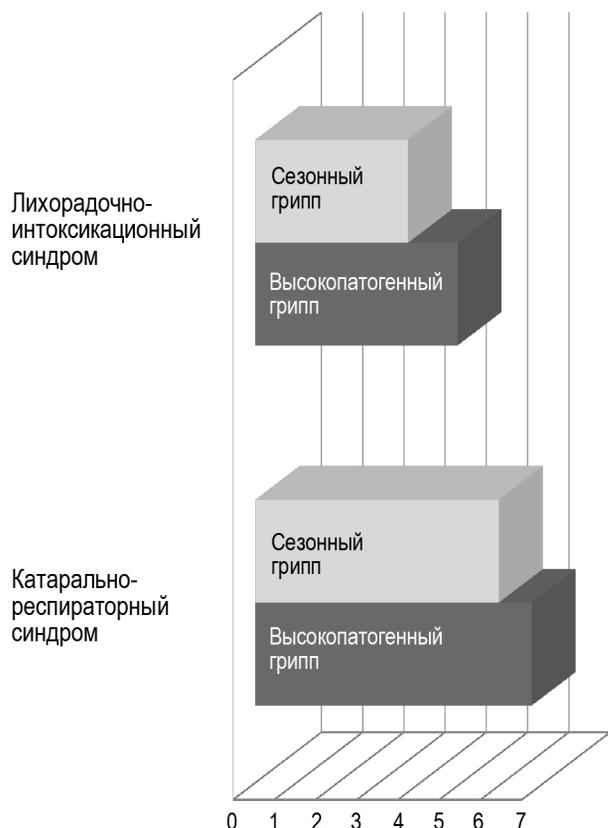


Рис. 2. Продолжительность основных клинических синдромов у беременных женщин, заболевших гриппом различных серотипов.

Таблица 4

Противовирусные препараты, назначаемые беременным женщинам при лечении гриппа различных серотипов

Название препарата	Схема лечения
Осельтамивир (Тамифлю)	0,075 г × 2 р. в сут в течение 5 дней (при тяжёлых формах 0,15 г × 2 раза в сут до 10 дней)
Умифеновир (Арбидол)	0,2 г × 4 р. в сут (каждые 6 ч) в течение 5 дней (при тяжёлых формах 0,2 г × 4 р. в сут (каждые 6 ч) в течение 5 дней, затем по 0,2 г × 1 р. в неделю в течение четырёх недель)
Интерферон альфа-2b (виферон) в суппозиториях	500 тыс. МЕ × 2 р. в сут. в течение 5-10 дней

слабость. Из анамнеза: заболела 6 сут назад, за медицинской помощью не обращалась, лечилась самостоятельно жаропонижающими средствами. Страдала хронической анемией смешанного генеза. Настоящая беременность пятая, из них предыдущие две завершились своевременными родами и две – медицинскими миниабортами по собственному желанию женщины. От гриппа не вакцинирована. Состояние пациентки тяжёлое, несколько возбуждённое. Кожные покровы бледного цвета, акроцианоз. Частота дыхательных движений 32 в минуту. Над всей поверхностью лёгких выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца приглушены. АД = 90/60 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений 118 в минуту. SpO₂ = 78%. Живот увеличен за счёт беременности, шевеление плода отмечала. Мочеиспускание свободное, редкое.

На фоне этиопатогенетической терапии состояние женщины продолжало стремительно ухудшаться: росли явления дыхательной недостаточности, развился ОРДС с последующим присоединением ИТШ. Через 9 ч 50 мин от момента поступления в стационар, несмотря на интенсивное лечение, произошла остановка сердечной деятельности, после безуспешно проведённых реани-

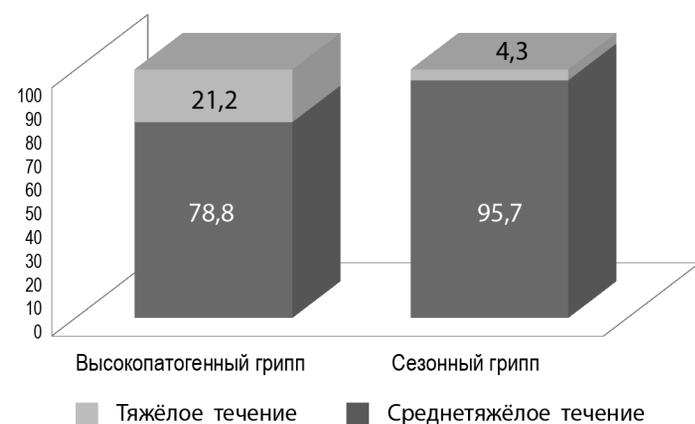


Рис. 3. Распределение беременных женщин, заболевших гриппом различных серотипов по степени тяжести.

мационных мероприятий констатирована биологическая смерть.

Заключительный клинический диагноз:

Основной диагноз: Грипп, тяжёлое течение.

Фон: Беременность 33-34 нед. Антенатальная гибель плода. Хроническая анемия смешанного генеза.

Осложнения: Двусторонняя тотальная пневмония. Острая дыхательная недостаточность III ст. ОРДС. Инфекционно-токсический шок II ст.

Диагноз гриппа A(H1N1)pdm09 был подтверждён после исследования аутопсийного материала.

Сезонный грипп. На его долю пришлось более половины беременных женщин (164 пациентки, 59,2%) в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст $26,8 \pm 1,5$ лет), у которых был обнаружен один из вирусов сезонного гриппа A(H3N2) (109 пациенток, 66,5%) или B (55 пациенток, 33,5%) за 7-летний промежуток времени. Заболеванию подверглись в основном женщины во II и III триместрах беременности – 65 (39,6%) и 58 женщин (35,4%) соответственно (см. табл. 1).

Большинство беременных (148 пациенток, 90,2%) обратились за медицинской помощью в стационар на 2-3 сут от появления симптомов заболевания. Средние сроки их пребывания в отделении составили 5-6 сут ($5,2 \pm 0,2$, 95,7% женщин).

При сезонном гриппе отмечено острое начало заболевания с дебюта лихорадочно-интоксикационного синдрома, который сохранялся $3,7 \pm 0,6$ сут (см. рис. 2) и характеризовался наличием фебрильной температуры тела (141 пациентка, 86%), головной боли (113 пациенток, 68,9%), ломоты в суставах и боли в мышцах (65 пациенток, 39,6%), боли при движении глазных яблок (53 пациентки, 32,3%) (см. табл. 2). В клинике катарально-респираторного синдрома, который преимущественно присоединялся к явлениям интоксикации в первые сутки заболевания, наблюдались следующие симптомы: сухой кашель (125 пациенток, 76,2%), першение/боль в горле (111 пациенток, 67,7%), насморк (109 пациенток, 66,5%) и одышка (34 пациентки, 20,7%). Продолжительность катаральных явлений в среднем составила $5,9 \pm 0,3$ сут (см. рис. 2). У беременных женщин, заболевших сезонным гриппом также регистрировались синдромы: астено-вегетативный (132 пациентки, 80,5%), геморрагический (21 пациентка, 12,8%), диспепсический, который проявлялся тошнотой/рвотой или диареей (10 пациенток (6,1%) и 3 пациентки (1,8%) соответственно) и менингизм (1 пациентка, 0,6%).

В большинстве случаев (157 пациенток, 95,7%) сезонный грипп протекал со средней степенью тяжести, тяжёлая форма заболевания встречалась редко (7 пациенток, 4,3%) (см. рис. 3).

Таблица 5

Частота встречаемости осложнений и исходов беременности у женщин, перенесших грипп различных серотипов (n = 92)

Осложнение и исход беременности	I группа (высокопатогенный грипп А(H1N1)pdm09, n = 53)		II группа (сезонный грипп А(H3N2), или В, n = 39)		Статистика
	Абс.	%	Абс.	%	
Отёки беременных	12	22,6	2	5,1	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,536$ $p < 0,01$
Гестационная анемия	7	13,2	2	5,1	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,365$ $p > 0,05$
Многоводие	5	9,4	1	2,6	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,417$ $p > 0,05$
Хроническая гипоксия плода	8	15,1	1	2,6	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,247$ $p < 0,05$
Гипотония матки	4	7,5	1	2,6	$\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,095$ $p > 0,05$
Преждевременное и раннее излитие околоплодных вод	6	11,3	-	-	$\chi^2 = 4,723$ $p < 0,05$
Преждевременные роды	2	3,8	-	-	$\chi^2 = 1,504$ $p > 0,05$
Внутриутробная гибель плода	1	1,9	-	-	$\chi^2 = 0,744$ $p > 0,05$
Замершая беременность	2	3,8	-	-	$\chi^2 = 1,504$ $p > 0,05$

Примечание. φ^* – угловое преобразование критерия Фишера; χ^2 – критерий хи-квадрат Пирсона; p – статистическая значимость.

Среди осложнений (см. табл. 3), которые были характерны для гриппозной инфекции тяжёлого течения, отмечались пневмония (2 пациентки, 1,2%), катаральный синусит (3 пациентки, 1,8%) и по одному случаю (по 0,6%) пришлось на обострение хронического бронхита и евстахеит.

С момента госпитализации в отделение всем беременным женщинам, независимо от срока гестации, с получения письменного информированного согласия назначалась этиотропная (противовирусная) и/или патогенетическая (дезинтоксикационная, противовоспалительная и др.) и/или симптоматическая (жаропонижающие, отхаркивающие средства и др.) терапия согласно утверждённым методическим рекомендациям. В качестве этиологического лечения у пациентов применялся один из представленных в табл. 4 химиопрепаратов.

В I группе 38 пациенток (33,6%) получали умифеновир, при этом 21 пациентки (18,6%) во II и 17 пациенток (15%) в III триместрах беременности, 34 пациентки (30,1%) – осельтамивир, из них 19 пациенток (16,8%) в I триместре, 6 пациенток (5,3%) во II триместре и 9 пациенток (8%) в III триместре гестации. Применяли интерферон альфа-2b в суп-

позиториях 29 пациенток (25,7%), из которых на II и III триместры беременности приходилось 18,6 и 7,1% соответственно. Патогенетическая и симптоматическая терапия была назначена 12 женщинам (10,6%), 9 (8%) из них находились в I триместре беременности, 1 пациентка (0,9%) – во II, 2 пациентки (1,8%) – в III триместре. Среди беременных женщин с сезонным гриппом в I триместре гестации 24 пациентки (14,6%) использовали осельтамивир и 17 пациенток (10,4%) – патогенетические и симптоматические средства для борьбы с инфекцией. Во II триместре беременности 29 пациенток (17,7%) получали виферон, 26 пациенток (15,9%) – умифеновир, по 5 пациенток (по 3%) – осельтамивир и патогенетическое и симптоматическое лечение. В III триместре беременности 35 пациенток (21,3%) применяли умифеновир, 12 пациенток (7,3%) – интерферон альфа-2b в суппозиториях, 6 пациенток (3,7%) – осельтамивир и 5 пациенток (3%) обходились без этиотропных препаратов. На фоне назначенной терапии в обеих группах отмечено уменьшение периода лихорадки, быстрое купирование интоксикационных и катаральных явлений, укорочение длительности заболевания, снижение частоты осложнений. Следует отметить, что применение противовирусных препаратов для лечения гриппа различных серотипов ни у одной беременной женщины не привело к развитию нежелательных реакций со стороны лекарства (побочных эффектов), а также со стороны акушерских и перинатальных реакций.

Нами отслежены течение беременностей и их исходы у 92 женщин, из них 53 пациентки (57,6%) относились к I группе пациентов и 39 пациенток (42,4%) – ко II группе. Отёки беременных отмечались у 12 женщин (22,6%), перенёсших высокопатогенный грипп на разных сроках гестации, и всего лишь в двух случаях (5,1%) – в группе с сезонным гриппом (табл. 5).

При лабораторном исследовании (клинический анализ крови, обмен железа и др.) в динамике гестационная анемия выявлена у 7 пациенток (13,2%) I группы и у 2 пациенток (5,1%) во II группе. У 5 беременных (9,4%) с пандемическим гриппом в анамнезе диагностировано многоводие и только у одной (2,6%) – с сезонным. Течение беременности осложнилось развитием хронической гипоксии плода у 8 (15,1%) и у 1 (2,6%) женщин в исследуемых группах соответственно. Гипотония матки встречалась у 4 беременных (7,5%), перенёсших грипп А(H1N1)pdm09, и в 1 случае (2,6%) при сезонном гриппе. У 6 женщин (11,3%) I группы наблюдалось преждевременное и раннее излитие околоплодных вод, и не регистрировалось во II группе. Беременность закончилась родами в срок у 90,6% женщин (48 пациенток), которые переболели высокопатогенным гриппом, и у всех

(164 пациенток, 100%) женщин – с сезонным гриппом. Только в первой группе пациенток отмечены синдром потери плода (внутриутробная гибель плода (1 случай, 1,9%), преждевременные роды (2 случая, 3,8%)), а также замершая беременность (2 случая, 3,8%), которая явилась следствием формирования и развития ретрохориальной гематомы в I триместре гестации.

Обсуждение

Выявленные в ходе работы данные свидетельствуют о том, что среди всех беременных гриппом (277 пациенток) как высокопатогенным, так и сезонным, находившихся на стационарном лечении в период с 2009 г. по 2016 г., преобладали женщины во II и III триместрах гестации (114 пациенток, 41,2% и 94 пациентки, 33,9% соответственно) (см. табл. 1). Полученные результаты вполне соответствуют исследованиям других авторов, в которых отмечено, что беременные женщины II и III триместра более подвержены заболеванию гриппом [8, 11, 12].

Длительность стационарного лечения пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09 была достоверно дольше, чем беременных с гриппозной инфекцией, вызванной одним из сезонных вирусов ($p < 0,01$).

Основные клинические синдромы гриппа регистрировались как в I, так и во II группах пациентов. Однако следует отметить, что при попарном сравнении групп у беременных женщин с пандемическим гриппом достоверно чаще встречались такие симптомы, как повышение температуры тела до 38 °C и выше ($\chi^2 = 8,360, p < 0,01$), головная боль ($\chi^2 = 10,468, p < 0,01$), сухой кашель ($\chi^2 = 6,612, p < 0,05$), одышка ($\chi^2 = 21,270, p < 0,01$), слабость ($\chi^2 = 3,960, p < 0,05$), тошнота и рвота ($\chi^2 = 8,197, p < 0,01$), чем у пациентов II группы (см. табл. 2). Что касается редких симптомов заболевания (геморрагические проявления, диарея, менингизм), то наши данные в отношении диареи подтверждают результаты ранее проведенных работ, в которых указано, что наличие дисфункции кишечника наиболее характерно для гриппа, вызванного вирусом A(H1N1)pdm09 [3, 13].

При сравнительном анализе продолжительности лихорадочно-интоксикационного и катарально-респираторного синдромов в исследуемых группах оказалось, что их средняя длительность отличалась не более, чем на сутки с преобладанием при высокопатогенном гриппе.

В литературе встречается ряд исследований, авторы которых отмечают, что тяжёлые формы заболевания преимущественно регистрируются при пандемическом гриппе A(H1N1)pdm09 [4, 12, 14]. Полученные нами результаты вполне соответствуют этим данным, так, тяжёлое течение гриппозной инфекции достоверно чаще наблюдалось у бере-

менных женщин в I группе, чем во II (χ^2 (с поправкой Йейтса) = 17,717, $p < 0,01$).

Осложнения чаще развивались у беременных женщин с гриппом, вызванным вирусом A(H1N1)pdm09 (21,2%). В результате попарного сравнения групп обнаружены статистически значимые отличия, а именно при высокопатогенном гриппе пневмония ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 4,09, p < 0,01$) и катаральный синусит ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 1,914, p < 0,05$) регистрировались достоверно чаще по сравнению с сезонным, что согласуется с большинством современных работ, посвящённых изучению осложнений при гриппозной инфекции [6, 11].

Рассмотренный случай тяжёлого течения заболевания с присоединением осложнений и с последующим летальным исходом обусловлен сочетанием ряда причин: отсутствием вакцинопрофилактики гриппа, поздними сроками обращения за медицинской помощью и назначением специфического лечения, наличием факторов риска (беременность III-го триместра, анемия).

Преимущественно все беременные женщины с высокопатогенным и сезонным гриппом (238 пациенток, 85,9%) получали противовирусную терапию рекомендуемыми химиопрепаратами, среди которых преобладал отечественный – умифеновир, на его долю применения в обеих группах пришлось 35,7%. Своевременное начало этиотропного лечения (с манифестации первых признаков заболевания) без ожидания лабораторного подтверждения диагноза способствовало уменьшению выраженности основных симптомов гриппа, сокращению общей продолжительности болезни, снижению риска развития осложнений и смертельных исходов.

Что же касается осложнений, возникших впоследствии во время беременности у женщин, перенёвших гриппозную инфекцию на разных сроках гестации, то в I группе достоверно чаще, чем во II наблюдались отёки у беременных ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,536, p < 0,01$), хроническая гипоксия плода ($\varphi^*_{\text{эмп}} = 2,247, p < 0,05$) и преждевременное и раннее излитие околоплодных вод ($\chi^2 = 4,723, p < 0,05$). Аналогичные данные были получены и другими авторами [15].

Заключение

Изучение клинической картины гриппа у беременных женщин, вызванного разными серотипами вируса, продемонстрировало, что она вполне сопоставима. Однако пандемический грипп в отличие от сезонного характеризовался более тяжёлым течением, что было обусловлено преобладанием в клинике заболевания выраженных проявлений лихорадочно-интоксикационного синдрома, высокой частотой развития осложнений, среди которых лидирующее место занимала пневмония, а также летальностью. Кроме того, дальнейшее течение

беременности у женщин с высокопатогенным гриппом в анамнезе осложнялось развитием акушерской патологии.

Финансирование. Финансовая поддержка отсутствовала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. *Грипп: пособие для врачей*. СПб., Харьков: Тактик-Студио; 2007.
2. Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., ред. *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М.; Медицинское информационное агентство; 2002.
3. Малышев Н.А., Базарова М.В., Кареткина Г.Н., Кардонова Е.В., Келли Е.И., Пашенин М.А. Особенности современного гриппа. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2014; 4: 43-51.
4. Юшук Н.Д., Бокова Н.О., Дудина К.Р., Знойко О.О., Балмасова И.П., Кулагина М.Г. Клинико-лабораторная характеристика больных гриппом среднетяжелого течения, вызванным разными типами/субтипами вируса в эпидсезоны 2009-2013 гг. *Лечащий врач*. 2014; 11: 37-42.
5. Satpathy H.K., Lindsay M., Kawwass J.F. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. *Postgrad Med*. 2009; 121 (6): 106-12.
6. Макасова В.Л., Коншина О.С., Ерофеева М.К., Токин И.И. Проблемы вакцинопрофилактики гриппа у беременных. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (1): 14-21. Doi: 10.18821/1560-9529-2016-21-1-14-21.
7. Crocker I., Lawson N., Daniel I., Baker P., Fletcher J. Significance of fatty acids in pregnancy-induced immunosuppression. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999; 6 (4): 587-93.
8. Киселев О.И. *Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов*. СПб.; ООО «Издательство «Росток»»; 2014.
9. *Грипп у беременных: клинические рекомендации*. М.; 2015.
10. Юшук Н.Д., Бокова Н.О., Дудина К.Р., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Балмасова И.П. и др. Особенности тяжелого течения гриппа А(H1N1)pdm09 с различными исходами. *Лечащий врач*. 2014; 11: 45-9.
11. Белокрыницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Трубицына А.Ю., Романова Е.Н., Тарбаева Д.А. Осложненные формы гриппа А/Н1N1(2009) у беременных. *Клиническая медицина*. 2013; 91 (7): 48-51.
12. Деева Э.Г., Сологуб Т.В., Тихонова Е.П., Краснова Е.И., Коновалова Н.И., Зарубаев В.В. и др. Клинико-лабораторная характеристика гриппа у беременных в эпидемический сезон 2013 - 2014 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (5): 4-10.
13. Эсауленко Е.В., Стуколкин К.О., Дунаева Н.В., Григорьева И.В., Бондарь Е.С., Позднякова М.Г. Редкие симптомы (диарея, менингизм, геморрагический синдром) у больных гриппом различных субтипов. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2013; 71 (1): 93-7.
14. Зенин И.В., Попов А.Ф., Симакова А.И., Горелова И.С., Дмитренко К.А. Отличительные особенности клинического течения высокопатогенного гриппа во Владивостоке. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2016; 3: 39.
15. Тарбаева Д.А., Белокрыницкая Т.Е., Трубицына А.Ю., Кошмелева Е.А. Характеристика репродуктивных исходов в очаге пандемии гриппа А Н1N1 (2009). *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2013; 11 (1): 131-35.
3. Malyshev N.A., Bazarova M.V., Karetkina G.N., Kardonova E.V., Kelli E.I., Pashenin M.A. Particular Features of the current influenza. *Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolovaniya*. 2014; 4: 43-51. (in Russian)
4. Yushchuk N.D., Bokova N.O., Dudina K.R., Znoyko O.O., Balmasova I.P., Kulagina M.G. Clinical and laboratory characteristics of patients with influenza of a moderate course caused by different types / subtypes of the virus in the epidemics 2009-2013. *Lechashchiy vrach*. 2014; 11: 37-42. (in Russian)
5. Satpathy H.K., Lindsay M., Kawwass J.F. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. *Postgrad Med*. 2009; 121 (6): 106-12.
6. Maksakova V.L., Konshina O.S., Erofeeva M.K., Tokin I.I. Problems of vaccine prophylaxis of influenza in pregnant women. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2016; 21 (1): 14-21. Doi: 10.18821/1560-9529-2016-21-1-14-21. (in Russian)
7. Crocker I., Lawson N., Daniel I., Baker P., Fletcher J. Significance of fatty acids in pregnancy-induced immunosuppression. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1999; 6 (4): 587-93.
8. Kiselev O.I. Pregnancy, immunosuppression, influenza and placental expression of endogenous retroviruses. St.Petersburg: ООО «Izdatel'stvo "Rostok"»; 2014. (in Russian)
9. *Flu in pregnant women: clinical recommendations*. Moscow; 2015. (in Russian)
10. Yushchuk N.D., Bokova N.O., Dudina K.R., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Balmasova I.P. et al. Features of severe course of influenza A (H1N1) pdm09 with different outcomes. *Lechashchiy vrach*. 2014; 11: 45-9. (in Russian)
11. Belokrinitskaya T.E., Shapovalov K.G., Trubitsyna A.Yu., Romanova E.N., Tarbaeva D.A. Complicated form of A/H1N1 (2009) influenza in pregnant women. *Klinicheskaya meditsina*. 2013; 91 (7): 48-51. (in Russian)
12. Deeva E.G., Sologub T.V., Tikhonova E.P., Krasnova E.I., Konovalova N.I., Zarubaev V.V. et al. Clinical and laboratory characteristics of influenza in pregnant women in the epidemiological season of 2013-2014. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2015; 20 (5): 4-10. (in Russian)
13. Esaulenko E.V., Stukolkin K.O., Dunaeva N.V., Grigor'eva I.V., Bondar' E.S., Pozdnyakova M.G. Rare symptoms (diarrhea, meningism, hemorrhagic syndrome) in patients with influenza of various subtypes. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2013; 71 (1): 93-7. (in Russian)
14. Zenin I.V., Popov A.F., Simakova A.I., Gorelova I.S., Dmitrenko K.A. Distinctive features of the clinical course of highly pathogenic influenza in Vladivostok. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 3: 39. (in Russian)
15. Tarbaeva D.A., Belokrinitskaya T.E., Trubitsyna A.Yu., Koshmeleva E.A. Characteristics of reproductive outcomes in the outbreak of an influenza pandemic A H1N1 (2009). *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina*. 2013; 11 (1): 131-5. (in Russian)

Поступила 05.10.2017

Принята в печать 10.04.2018

Сведения об авторах

Попов Александр Федорович, доктор мед. наук, проф., каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, E-mail: doctor.popov@mail.ru; **Горелова Ирина Сергеевна**, канд. мед. наук, ассистент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, E-mail: Gorelova_ira@mail.ru; **Симакова Анна Ивановна**, доктор мед. наук, доцент, зав. каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, E-mail: anna-inf@yandex.ru; **Дмитренко Ксения Александровна**, ассистент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России, E-mail: ksdmitrenko@mail.ru.

REFERENCES

1. Malyshev N.A., Romantsov M.G., Sologub T.V. *Flu: a manual for doctors*. St. Petersburg, Kharkov: Taktik-Studio; 2007. (in Russian)
2. Kiselev O.I., Tsybalova L.M., Pokrovskiy V.I., red. *Influenza: epidemiology, diagnostics, treatment, prevention*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2002. (in Russian)