

УДК 616.921.5-08:615.281]-618.2

КЛИНИКА И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА А У БЕРЕМЕННЫХ**¹Лебедев В.В., ²Малиновская В.В., ³Зотов С.В., ¹Лебедев П.В., ¹Гафурова О.Р.,
³Лебедева Н.А., ³Ковалевская О.И.**¹ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения России, Краснодар, e-mail: Lebedev_VV@mail.ru;²ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии
им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва;³ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства
здравоохранения Краснодарского края, Краснодар

Проанализирован 191 случай заболевания гриппом А у беременных, госпитализированных в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Краснодарского края в 2011–2014 гг. (постпандемический период). Диагноз верифицирован методом ПЦР. Грипп А(H1N1)2009 имел место у 52,9% беременных. Проведен анализ эффективности противовирусной терапии. Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) получали 133 (69,6%) – 1-я группа, виферон – 24 (12,6%) – 2-я группа, комбинированную терапию (виферон с осельтамивиром или занамивиром) – 16 (8,4%) – 3-я группа беременных. Результаты. У 186 (97,4%) наблюдавшихся беременных заболевание протекало в средне-тяжелой форме, у 4 (2,1%) – в тяжелой, у 1 (0,5%) – в крайне тяжелой. В 1-й группе длительность лихорадки составила $3,7 \pm 0,1$, во 2-й – $3,9 \pm 0,6$, в 3-й – $3,2 \pm 0,4$ дня ($p > 0,05$). Пневмония развилась в 1-й группе пациенток в 7,5%, во 2-й группе – в 8,3%, в 3-й – в 12,5% случаев. Средний койко-день составил в 1-й группе $7,1 \pm 0,2$ во 2-й – $6,8 \pm 0,7$, третьей – $6,8 \pm 0,5$ дней. Необходимость в ИВЛ возникла в 1 случае. Летальных исходов не было. Однако в 3 (1,6%) случаях имела место гибель плода при сроках беременности 6, 6–7, 28–29 недель. Результаты противовирусной терапии в группах беременных, получавших ингибиторы нейраминидазы или виферон, или виферон с ингибиторами нейраминидазы, по эффективности были сопоставимы.

Ключевые слова: грипп, беременные, клиника, противовирусная терапия**CLINIC PROGRESSION AND TREATMENT RESULTS OF INFLUENZA
A IN PREGNANT WOMEN****¹Lebedev V.V., ²Malinovskaya V.V., ³Zotov S.V., ¹Lebedev P.V., ¹Gafurova O.R.,
³Lebedeva N.A., ³Kovalevskaya O.I.**¹State-Funded Educational Institution of Higher Vocational Education «Kuban State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: Lebedev_VV@mail.ru;²Federal State Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya
Russian Ministry of Health, Moscow;³State-Funded Healthcare Institution «Specialized Clinical Isolation Hospital» of the Ministry
of Health of Krasnodar Territory, Krasnodar

We studied 191 cases of influenza A in pregnant women, who had been administered to State-Funded Healthcare Institution «Specialized Clinical Isolation Hospital» of the Ministry of Health of Krasnodar Territory in 2011–2014 years (post-pandemic period). The diagnosis of influenza was verified by PCR method. Influenza A(H1N1)2009 was detected in 52,9% pregnant women. We performed the analysis of antiviral therapy efficacy. Neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir) has been administered to 133 (69,6%) – 1st treatment group, viferon – 24 (12,6%) – 2nd group, combined treatment regimen (viferon with oseltamivir or zanamivir) – 16 (8,4%) – 3rd group of pregnant women. There were moderate clinical progression in 186 (97,4%) pregnant women, in 4 (2,1%) – severe, in 1 (0,5%) – very severe. The duration of fever was $3,7 \pm 0,1$ days in 1st treatment group, $3,9 \pm 0,6$ days in 2nd treatment group and $3,2 \pm 0,4$ days in 3rd treatment group ($p > 0,05$). Pneumonia was revealed in 7,5% of patients in 1st group, in 8,3% – in 2nd group, and in 12,5% – in 3rd group. The average bed day was $7,1 \pm 0,2$ in 1st group, $6,8 \pm 0,7$ in 2nd group, $6,8 \pm 0,5$ in 3rd group. The pressure support was necessary in 1 case. There were no lethal outcomes, but fetal death was registered in 3 cases (1,6%) on 6, 6–7, 28–29 gestation weeks. Results of antiviral therapy in pregnant women, who received neuraminidase inhibitors, or viferon, or viferon with neuraminidase inhibitors were similar by efficacy.

Keywords: influenza, pregnant, clinical progression, antiviral therapy

Грипп – острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С, склонная к эпидемическому распространению и поражающая все возрастные группы населения. Женщины, инфицированные вирусом гриппа во время беременности,

являются группой риска развития тяжелых форм заболевания. Большое количество исследований, проведенных в период последней пандемии вируса гриппа (2009 года), свидетельствуют о том, что беременные по сравнению с небеременными женщинами того же возраста, имели повышенный риск

смерти и тяжелого течения при инфицировании гриппом А(Н1N1)2009.

Учитывая только лабораторно подтвержденные случаи заболевания гриппом в период последней пандемии, установлено, что беременные женщины, больные гриппом, требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные; наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в третьем триместре беременности; более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в третьем триместре заболевания) требуют проведения интенсивной терапии; показатель летальности от гриппа среди пациенток в третьем 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, перинатальная смертность – в 5 раз выше [3, 7, 8].

Генеральный директор ВОЗ д-р Маргарет Чен 10 августа 2010 г. заявила, что новый вирус H1N1 в значительной мере завершил цикл своего развития, и сейчас мы вступаем в послепандемический период.

В наблюдательном (ретроспективном) мультицентровом исследовании течения беременности, исходов, состояния новорожденных у женщин, перенесших пандемический грипп 2009–2010 гг. при различных способах лечения, проведенного на основании анализа 632 историй болезни беременных женщин восьми ведущих клиник РФ [1] было установлено, что основными препаратами противовирусной терапии были виферон (40%) и осельтамивир (26,9%). Ни в одном случае применения препаратов не было выявлено нежелательных явлений. При назначении указанных препаратов на ранних сроках заболевания их терапевтическая эффективность была сопоставима. При старте терапии позднее 4-го дня болезни монотерапия препаратом ВИФЕРОН Суппозитории ректальные имела преимущества по сравнению с монотерапией осельтамивиром в виде снижения частоты самопроизвольного прерывания беременности и преждевременных родов. В исследовании Костинова М.П. и соавт. (2009–2010 гг.) показано, что совместное применение препаратов ВИФЕРОН Гель и ВИФЕРОН Суппозитории ректальные на более поздних сроках заболевания (после 48 часов от начала ОРИ) у беременных снижает число бактериальных осложнений верхних дыхательных путей и ЛОР-органов с 46,7% до 30% случаев [5].

Несмотря на достижения современной медицины, в арсенале врача имеется ограниченное число препаратов для лечения

гриппа, тем более для лечения беременных женщин. Далеко не все лекарственные средства, обладающие противовирусным действием в отношении вируса гриппа, могут быть назначены беременным. Одни препараты обладают доказанным токсическим действием на плод, а о безопасности применения у беременных других лекарственных средств в настоящее время нет достаточной информации [3]. В этой связи изучение эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов при гриппе у беременных в настоящее время остается актуальным для клинической практики.

В соответствии с клиническими рекомендациями «Грипп у беременных» (ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России – Санкт-Петербург, 2015 г.) [3], при появлении первых признаков гриппа или ОРВИ беременным рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов: осельтамивир (тамифлю), занамивир (реленза), умифеновир (арбидол), интерферон альфа-2b (виферон).

Материалы и методы исследования

Проанализирован 191 случай заболевания гриппом А у беременных, госпитализированных в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Краснодарского края в 2011–2014 гг. (постпандемический период). Диагноз верифицирован методом ПЦР. Грипп А(Н1N1) 2009 имел место у 52,9% беременных. Средний возраст женщин составил $26,6 \pm 0,3$ лет. Беременность в I триместре была у 31,9%, II – 39,8%, III – у 28,3% женщин. Проведен анализ эффективности противовирусной терапии. Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) получали 133 (69,6%) – 1-я группа, виферон – 24 (12,6%) – 2-я группа, комбинированную терапию (виферон с осельтамивиром или занамивиром) – 16 (8,4%) – 3-я группа беременных.

Результаты исследования и их обсуждение

Средний день госпитализации беременных гриппом А был равен $2,5 \pm 0,1$. У всех пациенток заболевание начиналось остро, у 5,2% температура тела не превышала 37°C , $37\text{--}37,9^{\circ}\text{C}$ отмечалось у 32,0%, $38\text{--}38,9^{\circ}\text{C}$ – у 57,6%, свыше 39°C – у 5,2% больных. Жалобы на общую слабость предъявляли 96,9% женщин, озноб – 20,4%, артралгии – 19,9%, миалгии – 17,8%, боли в грудной клетке – 2,6%, одышку – 2,6%. Кашель наблюдался у 99,0% беременных, в 69,1% случаев – сухой, примесей крови в мокроте ни у кого не было. У 186 (97,4%) женщин заболевание протекало в среднетяжелой форме, у 4 (2,1%) – в тяжелой, у 1 (0,5%) – в крайне тяжелой. В общем анализе крови лейкоцитоз регистрировался

в 10,5%, лейкопения – в 3,1%, тромбоцитопения – в 16,7% случаев. В общем анализе мочи протеинурия отмечалась у 12,0% беременных, лейкоцитурия – у 45,0%, эритроцитурия – у 10,9%. В биохимическом анализе крови повышение активности АЛТ имело место в 2,1%, АСТ – в 2,1%, КФК – в 7,8% случаев. Из сопутствующих заболеваний у наблюдавшихся больных отмечались хронический пиелонефрит (3,1%) и хронический тонзиллит (3,1%).

Противовирусная терапия назначалась 90,6% беременным и проводилась с $1,2 \pm 0,03$ по $4,9 \pm 0,1$ день госпитализации. Антибактериальная терапия была назначена 82,2% беременным. Необходимость в ИВЛ возникла в 1 случае. Летальных исходов не было. Выписаны домой с выздоровлением или улучшением 185 (96,8%) беременных, переведены в роддом в связи с преждевременными родами при сроке 36–37 недель 2 (1,6%) беременные, в связи со срочными родами в сроке 39–40 недель – 1 (0,5%).

Однако в 3 (1,6%) случаях имела место гибель плода при сроках беременности 6, 6–7, 28–29 недель. У всех женщин, имевших тяжелую и крайне тяжелую форму заболева-

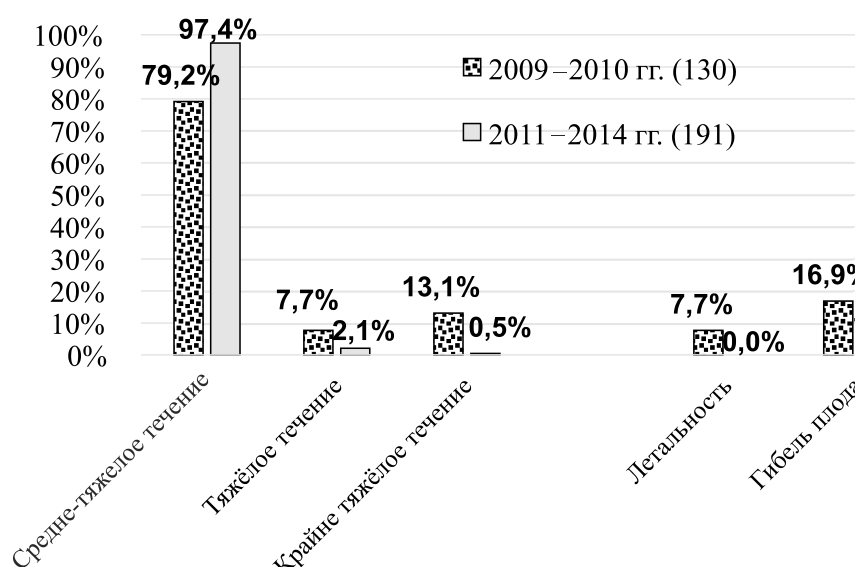
ния, преждевременные роды и гибель плода, грипп был вызван вирусом A(H1N1)2009. Длительность лихорадки у беременных при гриппе A(H1N1)2009, в среднем, составляла $3,76 \pm 0,17$ дней, средний койко-день был равен $7,33 \pm 0,24$, при гриппе А, вызванном не вирусом A(H1N1)2009, соответственно – $3,03 \pm 0,16$ и $6,83 \pm 0,22$ ($p > 0,05$).

Проведен анализ эффективности противовирусной терапии (таблица).

Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) получали 69,6% (1-я группа), виферон – 12,6% (2-я группа), комбинированную терапию (виферон с осельтамивиром или занамивиром) – 8,4% (3-я группа) беременных. В 1-й группе длительность лихорадки составила $3,7 \pm 0,1$, во 2-й – $3,9 \pm 0,6$, в 3-й – $3,2 \pm 0,4$ дня ($p > 0,05$). Пневмония развилась в 1-й группе пациенток в 7,5%, во 2-й группе – в 8,3%, в 3-й – в 12,5% случаев. Средний койко-день составил в 1-й группе $7,1 \pm 0,2$ во 2-й – $6,8 \pm 0,7$, третьей – $6,8 \pm 0,5$ дней. Результаты противовирусной терапии в группах беременных, получавших ингибиторы нейраминидазы или виферон, или виферон с ингибиторами нейраминидазы, по эффективности были сопоставимы.

Результаты противовирусной терапии гриппа у беременных 2011–2014 гг.

Группа лечения – N, %	Длительность лихорадки, дней	Доля больных с пневмонией	Средний койко-день
1. Ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир), – 133, 69,6%	$3,7 \pm 0,1$	7,5%	$7,1 \pm 0,2$
2. Виферон – 24, 2,6%	$3,9 \pm 0,6$	8,3%	$6,8 \pm 0,7$
3. Комбинированная (виферон + осельтамивир или занамивир) – 16, 8,4%	$3,2 \pm 0,4$	12,5%	$6,8 \pm 0,5$



Формы тяжести гриппа А у беременных и исходы заболевания в пандемию и постпандемический период в г. Краснодаре

У всех трёх беременных, имевших гибель плода, противовирусная терапия началась на 3-й день болезни. В одном случае лечение проводилось осельтамивиром, в одном – занамивиром, в одном – вифероном.

Оценка противовирусного лечения гриппа у беременных в постпандемический период была проведена Колобухиной Л.В. и соавт. в 2013 г. В эпидсезоне 2012–2013 гг. пролечено 224 женщины и установлено, что длительность температуры от начала приема противовирусных препаратов в группе пациенток, получивших осельтамивир в сочетании с препаратом ВИФЕРОН Суппозитории была достоверно меньше, чем при монотерапии осельтамивиром ($p < 0,001$). Отмечено также снижение частоты прерывания беременности с 21,6% у принимавших монотерапию осельтамивиром до 5% в группе получавших осельтамивир в сочетании с препаратом ВИФЕРОН суппозитории ($p < 0,001$) [4].

Клинические особенности и исходы гриппа А у беременных в Краснодарском крае в период пандемии (2009–2010 гг.) были проанализированы в работах Лысенко И.В. и соавт. (2010) [6], Зазириной Н.И. и Федоровича О.К. (2011) [2]. Формы тяжести гриппа у беременных и исходы заболевания в пандемию и постпандемический период в г. Краснодаре в сравнительном аспекте представлены на рисунке.

Во время пандемии 2009–2010 гг. было пролечено 130 беременных гриппом А. Во всех случаях имел место высокопатогенный грипп А(H1N1)2009 (диагноз верифицирован методом ПЦР). Средне-тяжелая форма регистрировалась в 103 (79,2%), тяжелая – в 10 (7,7%), крайне тяжелая – в 17 (13,1%) случаях. Умерли 10 (7,7%) беременных. Гибель плода имела место в 22 (16,9%) случаях. Грипп А в постпандемический период (2011–2014 гг.) протекал более благоприятно: не было летальных исходов, и гибель плода регистрировалась в 10,6 раз реже.

Заключение

Проанализирован 191 случай заболевания гриппом А у беременных, госпитализированных в ГБУЗ «Специализированная клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края в 2011–2014 гг. (постпандемический период). Диагноз верифицирован методом ПЦР. Грипп А(H1N1)2009 имел место у 52,9% беременных. У 186 (97,4%) наблюдавшихся беременных заболевание протекало в средне-тяжелой форме, у 4 (2,1%) – в тяжелой, у 1 (0,5%) – в крайне тяжелой. Противовирусная терапия назначалась 90,6% беременных и проводилась

с $1,2 \pm 0,03$ по $4,9 \pm 0,1$ день госпитализации. Необходимость в ИВЛ возникла в 1 случае. Летальных исходов не было. В 3 (1,6%) случаях имела место гибель плода при сроках беременности 6, 6–7, 28–29 недель. Выписаны домой с выздоровлением или улучшением 185 (96,8%) беременных, переведены в роддом в связи с преждевременными родами при сроке 36–37 недель 2 (1,6%) беременные, в связи со срочными родами в сроке 39–40 недель – 1 (0,5%). Результаты противовирусной терапии в группах беременных, получавших ингибиторы нейраминидазы или виферон, или виферон с ингибиторами нейраминидазы по эффективности были сопоставимы. В период пандемии (2009–2010 гг.) летальность беременных от гриппа А(H1N1)2009 в стационарах г. Краснодара составила 7,7%, гибель плода регистрировалась в 16,9%. Грипп А в постпандемический период (2011–2014 гг.) протекал более благоприятно: не было летальных исходов, и гибель плода регистрировалась в 10,6 раз реже. У всех женщин, имевших тяжелую и крайне тяжелую форму заболевания, преждевременные роды и гибель плода, грипп был вызван вирусом А(H1N1) 2009.

Список литературы

1. Габдуллина Р.З. Лечение и профилактика гриппа А/ H1N1 у беременных // Вестник Ферона. – 2012. – № 2. – С. 26–34.
2. Зазирина Н.И., Федорович О.К. Течение высокопатогенного гриппа А (H1N1)-2009 у беременных женщин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2. – С. 65–67.
3. Киселев О.И., Сологуб Т.В., Деева Э.Г. и др. Грипп у беременных: клинические рекомендации / Киселев О.И., Сологуб Т.В., Деева Э.Г., Цветков В.В., Лебедев В.В., Тихонова Е.П., Сергеева И.В. – ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. – СПб, 2015. – 103 с.
4. Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б., Кружкова И.С., и др. Противовирусная терапия гриппа у беременных в эпидемическом сезоне 2012–2013 гг. / Колобухина Л.В., Кистенева Л.Б., Кружкова И.С., Бурцева Е.И., Трушакова С.В., Краснодобовцев К.Г., Базарова М.В., Ревязан Н.Р., Мианджиев Г.Д., Афонина Ю.В., Малышев Н.А. // Тезисы XI научно-практической конференции «Инфекционные болезни и антимикробные средства. – М., 2013. – С. 1–3.
5. Костинов М.П., Мещерякова А.К., Кытько О.В. и др. Клинический эффект применения препаратов ВИФЕРОН® у беременных с острой респираторной инфекцией / Костинов М.П., Мещерякова А.К., Кытько О.В., Малиновская В.В., Файзулов Е.Б., Никонова А.А., Тарбаева Д.А., Черданцев А.П. // Главный врач Юга России. – 2014. – № 1 (38). – С. 43.
6. Лысенко И.В., Зотов С.В. и др. Высокопатогенный грипп А (H1N1) 2009 у беременных: клиническая характеристика и результаты терапии / Лысенко И.В., Зотов С.В., Ковалевская О.И., Лебедева Н.А. // Материалы V научно-практической конференции Южного Федерального округа «Актуальные вопросы инфекционной патологии». – Краснодар-Сочи-Майкоп: ОАО «Полиграф-ЮГ», 2010. – С. 115–116.
7. Lim Boon H., Mahmood Tahir A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy. 2010. По данным United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS).

8. 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 July; 8(7): e100105.

References

1. Gabdullina R.Z. Lechenie i profilaktika grippa A/N1N1 u beremennyh // *Vestnik Feron.* 2012. no. 2. pp. 26–34.

2. Zazirnaja N.I., Fedorovich O.K. Techenie vysokopatogennogo grippa A (H1N1)-2009 u beremennyh zhenshin // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2011. no. 2. pp. 65–67.

3. Kiselev O.I., Sologub T.V., Deeva Je.G. i dr. Gripp u beremennyh: klinicheskie re-komendacii / Kiselev O.I., Sologub T.V., Deeva Je.G., Cvetkov V.V., Lebedev V.V., Tihonova E.P., Sergeeva I.V. FGBU «NII grippa» Minzdrava Rossii. SPb, 2015. 103 p.

4. Kolobuhina L.V., Kisteneva L.B., Kruzhkova I.S., i dr. Protivovirusnaja terapija grippa u beremennyh v jepidemicheskome sezone 2012–2013 gg. / Kolobuhina L.V., Kisteneva L.B., Kruzhkova I.S., Burceva E.I., Trushakova S.V., Krasnolobovcev K.G., Bazarova M.V., Revazjan N.R., Miandzhiev G.D., Afonina Ju.V., Malyshev N.A. // *Tezisy XI nauchno-prakticheskoi konferencii «Infekcionnye bolezni i antimikrobnye sredstva.* M., 2013. pp. 1–3.

5. Kostinov M.P., Meshherjakova A.K., Kyt'ko O.V. i dr. Klinicheskij jeffekt primene-nija preparatov VIFERON® u beremennyh s ostroj respiratornoj infekciej / Kostinov M.P., Meshherjakova A.K., Kyt'ko O.V., Malinovskaja V.V., Fajzuloev E.B., Nikonova A.A., Tarbaeva D.A., Cherdancev A.P. // *Glavnyj vrach Juga Rossii.* 2014. no. 1 (38). pp. 43.

6. Lysenko I.V., Zotov S.V. i dr. Vysokopatogennyj gripp A (H1N1) 2009 u beremennyh: klinicheskaja harakteristika i rezul'taty terapii / Lysenko I.V., Zotov S.V., Kovalevskaja O.I., Lebedeva N.A. // *Materialy V nauchno-prakticheskoi konferencii Juzhnogo Federal'nogo okruga «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii».* Krasnodar-Sochi-Majkop: OAO «Poligraf-JuG», 2010. pp. 115–116.

7. Lim Boon H., Mahmood Tahir A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy. 2010. Po dannym United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS).

8. 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 July; 8(7): e100105.

Рецензенты:

Павлюченко И.И., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар;

Горбань В.В., д.м.н., заведующий кафедрой поликлинической терапии с курсом ОВП (семейная медицина) ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Краснодар.