

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии

Допущен к защите
Заведующий кафедрой
д.м.н. проф. Яковлев А. А.
«__» _____ 20__ г.

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

на тему: Особенности течения и исходов гриппа у беременных

Выполнила:
студентка 605 группы
Алексееenkova Елена Николаевна

Научный руководитель:
к.м.н., доц.
Соколова Ольга Игоревна

Санкт-Петербург
2018 год

Оглавление

Перечень условных обозначений и символов.....	4
Введение.....	5
Глава 1 (обзор литературы).....	8
1.1. Эпидемиология гриппа	8
1.1.1. Эпидемиология гриппа в общей популяции.....	8
1.1.2. Особенности эпидемиологии гриппа среди беременных	9
1.1.3. Особенности эпидемического сезона 2016–2017 гг. на территории Российской Федерации.....	10
1.2. Физиологические изменения во время беременности, способные повлиять на патогенез гриппа	11
1.3. Патогенез гриппа и его особенности во время беременности.....	13
1.4. Осложнения гриппа.....	17
1.4.1. Первичные осложнения.....	17
1.4.2. Вторичные осложнения	18
1.4.3. Тератогенность	19
1.5. Особенности профилактики.....	20
1.6. Особенности лечения	21
Глава 2 (материалы и методы).....	23
Глава 3 (результаты исследования).....	26
3.1. Анализ результатов исследования в свете официальных статистических данных.....	26
3.1.1. Эпидемиологические особенности гриппа среди беременных в сезон 2016–2017 гг. по данным отдела статистики КИБ им. С.П. Боткина.....	26
3.2. Результаты, полученные непосредственно автором.....	27
3.2.1. Структура верифицированного гриппа в исследованной группе беременных.....	27
3.2.2. Динамика структуры верифицированного гриппа в зависимости от недели года в эпидемический сезон 2016-2017 гг. ...	28
3.2.3. Особенности клинического течения гриппа у пациенток различного срока гестации	29

3.2.4. Анализ характеристик кашля и результатов культурального исследования мокроты у беременных пациенток в сравнении с группой контроля	30
3.2.5. Особенности результатов рентгенологических исследований при гриппе у беременных пациенток	34
3.2.6. Анализ количества лейкоцитов в периферической крови	34
3.2.7. Особенности терапии гриппа в исследованной группе на госпитальном этапе	36
3.2.8. Оценка подходов к профилактике и терапии гриппа и ОРВИ на догоспитальном этапе	37
3.3. Обсуждение	38
Заключение	40
Выводы	41
Список литературы	42
Приложения	50

Перечень условных обозначений и символов

CCL – хемокины подсемейства CC, «chemokine (C-C motif) ligand»
CDC-US – Центры по контролю и профилактике заболеваний США
CoNS – coagulase-negative staphylococci
CXCL – хемокины подсемейства CXC
ECDC – Европейский центр профилактики и контроля заболеваний
EFEMERIS – Evaluation chez la Femme Enceinte des MEDicaments et de leurs RISques (фр.), база данных
FDA – Food and Drug Administration
FiO₂ – фракционная концентрация кислорода во вдыхаемом газе (десятичная дробь)
G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
HA – гемагглютинин
IFN – интерферон
IL – интерлейкин
MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1 (CCL2)
NA – нейраминидаза
PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.
S. – Staphylococcus
Str. – Streptococcus
TNF – трансформирующий фактор роста
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИТШ – инфекционно-токсический шок
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ССВР – синдром системной воспалительной реакции
ФВД – функция внешнего дыхания

Введение

Грипп – острая высококонтагиозная инфекционная болезнь, которая вызывает быстро распространяющиеся вспышки с осенне-зимней сезонностью. Беременные женщины составляют одну из групп риска по тяжелому течению гриппа в связи с возрастающей со сроком гестации вероятностью развития осложнений и восприимчивостью к вирусу [1].

Ежегодные эпидемии респираторных инфекций, в том числе, гриппа могут вызывать от 2 до 5 миллионов тяжелых случаев заболевания и приводить к 650 тысячам летальных исходов во всем мире [2].

Для вируса гриппа характерна антигенная изменчивость, позволяющая ему оставаться высококонтагиозным инфекционным агентом и каждый год вызывать новые вспышки, несмотря на проводимую вакцинацию. Для человека эпидемическое значение имеют вирусы гриппа типов А и В. Серотипы вируса различаются по вирулентности и патогенности, поэтому важно учитывать, каким типом и штаммом вызвана текущая вспышка [1,3,4].

Грипп распространен повсеместно и вызывает ежегодные эпидемические подъемы, поэтому население должно быть информировано о методах профилактики, ранней диагностики и лечения гриппа, а также необходимости обращения за медицинской помощью, причем особое внимание должно быть уделено группам риска по данному заболеванию. Выделение групп риска по тяжелому течению гриппа в сравнении с общей популяцией или внутри каких-либо социальных групп имеет практическое значение, потому что обеспечивает настороженность в отношении развития осложнений, их предотвращение либо, по крайней мере, раннее выявление.

Общая схема патогенеза неосложненного гриппа включает поражение респираторного тракта, преимущественно эпителия трахеи и крупных бронхов, и следующую за ним вирусемию, в результате которой быстро развиваются токсические и токсико-аллергические реакции. Токсическое

действие выражается в поражении сердечно-сосудистой и нервной систем [5,6]. Свойственные гриппу симптомы интоксикации (головная боль, лихорадка, озноб, миалгия) являются следствием системного действия цитокинов, вплоть до развития «цитокинового шторма» [6,7]. Даже во время физиологически протекающей беременности уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов значимо меняются [6,8,9]. На основании этого следует предположить, что беременность может влиять на системный воспалительный ответ при гриппе, обуславливая тяжесть течения заболевания [10,11].

Кроме того, во время беременности происходят способные повлиять на патогенез гриппа [9,12] физиологические изменения в сердечно-сосудистой и дыхательной системах: увеличение объема циркулирующей крови, снижение функциональной остаточной емкости легких и общего объема легких, повышение частоты дыхательных движений на 10% и возникновение одышки даже при незначительных физических нагрузках [13,14]. На этом фоне любое снижение функции легких, в том числе, из-за инфекционного заболевания, ведет к выраженному и скорому ухудшению состояния пациентки. Также описаны неблагоприятные исходы со стороны плода, возникающие на фоне заболевания матери гриппом во время беременности. В их числе врожденные аномалии и пороки развития [15–17], создающие в дальнейшем медицинскую и социальную проблему. Их развитие может быть связано как непосредственно с действием вируса на плод вследствие вирусемии и повреждения плацентарного барьера, так и с клиническими проявлениями гриппа, в частности, с лихорадкой и явлениями интоксикации [16]. Профилактика осложнений со стороны плода должна быть нацелена на предотвращение осложнений гриппа, сокращение периодов вирусемии и гипертермии, что также указывает на важность выявления их предикторов у беременных.

Кроме того, ингибиторы NA, составляющие на сегодняшний день основу этиотропной терапии гриппа, имеют категорию действия на плод по

FDA «С», а возможности антибактериальной терапии вторичной бактериальной пневмонии у беременных ограничены из-за узкого разнообразия достаточно исследованных препаратов [4,9]. В связи с этим вакцинация показана беременным любого срока гестации как метод профилактики, продемонстрировавший свою эффективность и безопасность по сравнению с медикаментозной терапией гриппа [1,4,12,18].

В связи с ограничениями в терапии во время беременности и с клиническими проявлениями гриппа (в первую очередь, с лихорадкой), ведение больных гриппом беременных, требует мультидисциплинарного подхода с учетом всех рисков для матери и плода. Профилактика гриппа путем вакцинации признается более безопасной [4], но в случае развития заболевания у беременной первостепенную важность приобретает предотвращение серьезных осложнений либо их ранняя диагностика и адекватное лечение.

Несмотря на то, что физиологические изменения в организме беременной предрасполагают к тяжелому течению гриппа, пока не удастся выделить группу предикторов неблагоприятного исхода этого заболевания во время беременности [9]. В связи с этим оказывается значимым выявление факторов, связанных с тяжестью течения гриппа, а также уточнение особенностей патогенеза гриппа у беременных пациенток.

Целью данной работы является изучение особенностей клинического течения и исходов гриппа на фоне беременности.

Для достижения указанной цели поставлены следующие **задачи**:

1. описать эпидемиологические особенности гриппа в сезон 2016–2017 гг. в г. Санкт-Петербурге у беременных пациенток и в общей популяции;
2. проанализировать результаты клинико-лабораторного обследования у беременных женщин, госпитализированных по поводу гриппа в эпидемический сезон 2016–2017 гг.;
3. изучить подходы к терапии гриппа на госпитальном и догоспитальном этапах, а также используемые меры профилактики.

Глава 1 (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология гриппа

1.1.1. Эпидемиология гриппа в общей популяции

Согласно данным ВОЗ и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC-US), заболевание респираторными инфекциями оказывается связано с 650 000 смертей во всем мире ежегодно. Предшествующие оценки оказывались гораздо ниже и составляли до 250 000 – 500 000 смертей в год, включая все летальные случаи, связанные с гриппом, в том числе, случаи смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы или осложнений сахарного диабета [2].

Уровень связанной с гриппом летальности варьирует в зависимости от региона: к примеру, за время последней пандемии 2009–2010 года, вызванной вирусом A(H1N1)pdm09, в Нидерландах смертельных исходов не было зарегистрировано, в Греции летальность от гриппа среди беременных составила 0,7%, а в Великобритании – 6,9% [4].

Штамм вируса, вызвавшего заболевание, оказывает влияние на тяжесть течения и исходы гриппа. Существуют крайне тяжелые формы гриппа с высоким уровнем летальности, в том числе, среди беременных. К примеру, за время пандемии A(H1N1) 1918 года умерли 27% от всех заболевших беременных, а пандемия гриппа A(H2N2) 1957 года привела к смерти около 50% заболевших женщин, находившихся на разных сроках беременности. [19]. Связанные с вирусом типа В случаи заболевания по тяжести могут быть сопоставимы с вызванными штаммом A(H1N1)pdm09 и приводить к летальному исходу [20].

Заболевание гриппом во время беременности является причиной значимой доли смертей от экстрагенитальной патологии. Так, в России за 2009 год показатель материнской смертности от экстрагенитальной

патологии увеличился на 124,1% по сравнению с 2008 годом. 169 случаев (69,8%) смертей от экстрагенитальной патологии были обусловлены болезнями органов дыхания, из них 116 смертей оказались связаны с гриппом А(Н1N1) [21].

Во время пандемии 2009 года основным фактором, способствовавшим летальным исходам, было признано позднее обращение за медицинской помощью [21], что указывает на недостаточную осведомленность населения о возможной тяжести заболевания, о необходимости назначения лечения и госпитализации.

1.1.2. Особенности эпидемиологии гриппа среди беременных

Считается общепринятым, что при заболевании как сезонным, так и пандемическим гриппом беременные женщины имеют более высокий риск летального исхода по сравнению небеременными [4,11,21–24], а также относятся к группе риска по тяжелому течению гриппа в связи с возрастающей со сроком гестации вероятностью развития и тяжести осложнений [1,18,19,25]. Кроме того, восприимчивость к вирусу гриппа у беременных выше по сравнению с остальной популяцией и увеличивается со сроком гестации [26,27], однако, ряд авторов считает данные о возрастающей восприимчивости недостаточными и требующими дальнейшего изучения [19].

Грипп А(Н1N1)pdm09 во время беременности может увеличивать в 5 раз риск перинатальной смерти и в 3 – преждевременного прерывания беременности [28]. Но, если для гриппа, вызванного штаммом А(Н1N1)pdm09, беременность является доказанным фактором риска, то при гриппе типа В аналогичной взаимосвязи не наблюдается [20].

Стоит отметить, что имеются литературные данные в пользу схожей тяжести течения гриппа у беременных и небеременных пациенток [17,29,30]. Согласно мета-анализу 2017 года [29], у беременных во время

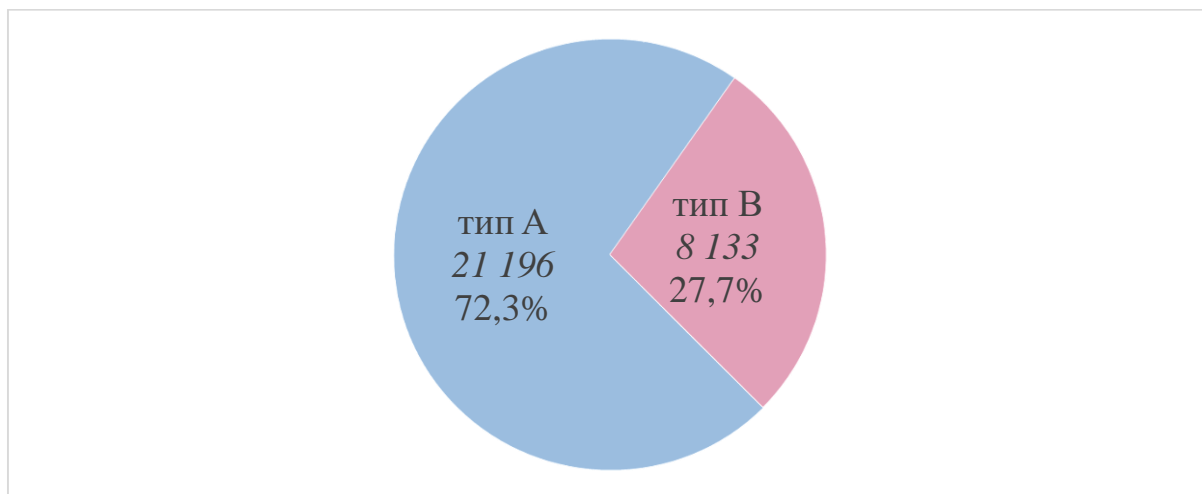
эпидемии гриппа имеется более высокий риск быть госпитализированными, но взаимосвязи между беременностью и более тяжелым течением заболевания или вероятностью летального исхода выявлено не было. Авторы этого исследования указывают на возможную нерепрезентативность выборки, связанную с тем, что в ходе эпидемий гриппа за медицинской помощью обычно обращаются пациенты либо из групп риска, либо уже имеющие более тяжелое течение [29].

1.1.3. Особенности эпидемического сезона 2016–2017 гг. на территории Российской Федерации

Эпидемический сезон 2016–2017 гг. в Европейском регионе характеризовался более ранним началом по сравнению с предыдущими годами – с 40 недели 2016 г. В Санкт-Петербурге эпидемический подъем начался позднее – с 49 недели. С начала эпидсезона доминирующим типом вируса гриппа являлся тип А, на долю которого пришлось до 91% от всех верифицированных случаев, причем подавляющее большинство – 99% – относилось к подтипу А(Н3N2). В течение эпидемического сезона в популяции постепенно начинали превалировать вирусы гриппа типа В, ставшего доминирующим на 9 неделе 2017 г [31].

За период мониторинга (с 38 недели 2016 по 16 неделю 2017 гг.) преобладающую долю в 72,3% от всех верифицированных случаев составили вирусы гриппа типа А (наибольшую долю 61,3% составили вирусы штамма А(Н3N2), 0,4% – А(Н1N1), 11% – А нетипированные), типа В – 27,7%, что проиллюстрировано на диаграмме 1 [31].

Диаграмма 1 Распределение верифицированных вирусов гриппа по типу в общей популяции на территории Российской Федерации по данным Роспотребнадзора За период мониторинга в сезон 2016–2017 гг. [31]



Согласно оценкам Европейского регионального бюро ВОЗ и ECDC, вирусы А(Н3N2), составившие большую часть верифицированных вирусов, были антигенно идентичны вакцинному штамму. Снижения чувствительности к ингибиторам NA среди исследованных вирусов не отмечалось [31].

На территории г. Санкт-Петербурга в течение данного эпидемического сезона зарегистрировано 5 летальных исходов с выделением вируса гриппа [31].

В ходе профилактических мероприятий в 2016 г. в Российской Федерации против сезонного гриппа было привито 55,9 млн. человек (38,2% населения [31]), в том числе, 143,4 тыс. беременных женщин [31].

1.2. Физиологические изменения во время беременности, способные повлиять на патогенез гриппа

Беременность является физиологическим состоянием, влиянию которого подвержены все функциональные системы организма. Особенно заметными оказываются изменения в эндокринной, сердечно-сосудистой,

дыхательной и иммунной системах. Так, объем циркулирующей крови возрастает вследствие увеличения количества плазмы, потому что под воздействием высоких уровней эстрогенов и прогестерона активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, увеличивается реабсорбция натрия и воды в дистальных извитых канальцах почек, следствием чего является гемодилюция. Этот процесс протекает интенсивно в течение I и II триместров, достигая максимума к 29–36 неделе [13,14].

Выраженность изменений в дыхательной системе нарастает со сроком беременности в связи со значительным увеличением размеров матки. Функциональная остаточная емкость легких и общий объем легких уменьшаются на 20%, снижается дыхательная экскурсия легких, что ведет к повышению частоты дыхательных движений на 10% и возникновению одышки даже при незначительной физической нагрузке. Минутный объем дыхания повышается с 8,4 литров в минуту в I триместре до 11,1 литров в минуту в III триместре. Эти изменения ведут к снижению компенсаторных возможностей дыхательной системы [12–14,27,32].

Физиологические изменения в иммунной системе беременной можно описать как парциальную иммуносупрессию, позволяющую организму не отторгнуть антигенно чужеродный плод и сохранить беременность до доношенного срока [9,13,14,27]. Основными механизмами, препятствующими отторжению плодного яйца, являются повышение содержания кортизола, эстрогенов, прогестерона и ХГЧ во время беременности, следствием чего является угнетение активности Т-клеточного звена иммунного ответа плода [13,14,27]. Кроме того, отторжению плодного яйца препятствуют наличие плаценты как иммунологического барьера и незрелость антигенной системы плода [13,14]. В итоге, снижение во время беременности направленных на отторжение антигенно чужеродного плодного яйца провоспалительных реакций организма оказывается эволюционно выгодным, как и усиление противовоспалительных реакций, усиливающих передачу материнских антител

через плацентарный барьер [9]. Степень подавления провоспалительных реакций модулируется «гормонами беременности»: эстрадиолом и эстриолом, прогестероном и глюкокортикоидами [9].

Так как изменения в системах органов беременной многогранны, для адекватного функционирования организма необходима регуляция межсистемных и межклеточных взаимодействий. Она осуществляется, в частности, цитокинами. Кроме того, цитокины играют важную роль в регуляции функции матки: они регулируют производство простагландинов и мембранных металлопротеиназ, которые нужны для облегчения родов путем усиления сокращения миометрия и деградации коллагена плодных оболочек [6]. Уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов в сыворотке крови в течение беременности и в послеродовом периоде подвержены значительным изменениям: понижается уровень IFN- γ , повышаются уровни TNF- α и G-CSF, уровень MCP-1 понижается [6,8].

Учитывая вариации в концентрациях цитокинов в периферической крови даже во время нормально протекающей беременности, можно предположить, что беременность влияет на системный воспалительный ответ при гриппе [6,11,33,34].

1.3. Патогенез гриппа и его особенности во время беременности

Входными воротами вируса являются клетки мерцательного эпителия верхних дыхательных путей с локализацией поражения преимущественно в трахее, а также крупных бронхах, но не в бронхиолах [5]. HA связывается с концевыми остатками сиаловой кислоты на поверхности клеток, связанные вирусы захватываются эндосомами, и активированный HA осуществляет слияние вируса с мембраной клетки. По мере репликации вируса, HA отщепляет остаток сиаловой кислоты от полисахаридов, что обеспечивает последующее распространение вируса на еще не пораженные клетки [6,35]. Вследствие апоптоза и десквамации эпителиоцитов на базальной мембране

остается тонкий слой базальных клеток, а позднее, с некрозом эпителия, развивается мононуклеарная инфильтрация в стенке трахеи и бронхов [5].

Выход вирионов из пораженных клеток ведет к вирусемии, вследствие которой быстро развиваются токсические и токсико-аллергические реакции [5]. Токсическое действие выражается в поражении сердечно-сосудистой и нервной систем. В случае крайне тяжелого течения заболевания, вызванного высокопатогенными штаммами, к примеру, А(Н5N1), вирусемия оказывается более массивной и длительной [5,6].

Вирус гриппа способен защитить зараженную клетку от действия факторов иммунной системы: в структуре НА и NA обнаружены домены с протеолитической активностью, способные активировать мембранные металлопротеиназы и плазминоген. В итоге ускоряется расщепление вырабатываемых клеткой цитокинов, а также снижается активность ферментов антиоксидантной защиты клетки [6,35,36]. Следствием системного действия цитокинов, в первую очередь, IL-1, IL-6, TNF- α и MCP-1, является свойственный гриппу интоксикационный синдром [6].

Учитывая общую схему патогенеза гриппа, среди физиологических изменений в организме беременной женщины особое внимание следует уделить особенностям дыхательной, сердечно-сосудистой и иммунной систем [9,12–14,32].

Повышение давления в легочном круге вследствие увеличения объема циркулирующей крови может предрасполагать к более выраженному отеку легочной ткани при гриппе даже при отсутствии сопутствующих заболеваний [5,9]. В связи с растущей со сроком гестации потребностью в кислороде, любое снижение ФВД отражается на общем состоянии беременной. При развитии гипоксии продукция свободных форм кислорода протекает бурно, они индуцируют продукцию провоспалительных цитокинов. На этом фоне более выраженными оказываются нарушения микроциркуляции и свертывания крови, вплоть до ДВС [13].

Нарушения гемодинамики во время гриппа проявляются, в том числе, в системе мать-плацента-плод. Плод во время беременности защищен с помощью механических (плодных оболочек, амниотической жидкости и плаценты) и иммунных факторов (включая систему гуморального иммунитета, систему комплемента и клеточный иммунитет) [6]. В плаценте женщин, болевших гриппом во время беременности, обнаруживается тромбоз интервиллезного пространства, очаговые кровоизлияния в базальную децидуальную оболочку и пуповину, которые нарушают плацентарное кровообращение [26]. Проникновение вируса гриппа через плацентарный барьер возможно, но не характерно [26,37]: в плаценте и в амниотической жидкости вирус обнаруживается редко, причем как в случаях с летальным исходом, так и у выздоровевших пациенток [6]. По-видимому, вирус гриппа более тропен к децидуальной оболочке [6].

Высокопатогенный вирус А(Н5N1), вызывающий мультиорганный поражение, обнаруживают в плаценте в клетках Кащенко-Гофбауэра и в цитотрофобласте [38]. В случае поражения вирусом штамма А(Н5N1) наблюдается некроз синцитиотрофобласта, некротизирующий децидуит и диффузный виллузит. РНК вируса и антитела к нему обнаруживают даже в тканях плода (в легких, в циркулирующих моноцитах и в макрофагах печени [38]), но морфологические изменения в них неспецифичны: отек и нейтрофильная инфильтрация ткани легкого [38,39].

Для более детального изучения патогенеза гриппа у беременных используются животные модели заболевания, наиболее удобно воспроизводимые на мышах [9,40,41]. Такое моделирование позволяет анализировать морфологические изменения при гриппе и проводить сравнение достаточно однородных групп. Так, в группе беременных мышей, по сравнению с небеременными животными того же возраста, выявлена более высокая летальность [40,41] и большая вероятность задержки внутриутробного развития плода при инфицировании животных гриппом А(Н1N1)pdm09 [40,41]. Высокая летальность у беременных животных не

была ассоциирована с увеличением вирусной нагрузки и активности репликации вируса в клетках респираторного эпителия [41], но имеются и данные о более выраженных воспалительных изменениях в респираторном тракте беременных мышей, инфицированных гриппом A(H1N1)pdm09 [40].

Беременным мышам характерна меньшая скорость регенерации респираторного эпителия после повреждения [40,41], у них больше легочных макрофагов и Т-регуляторных лимфоцитов, зато количества CD8+ Т-лимфоцитов и нейтрализующих антител у беременных животных сопоставимы с их уровнями у небеременных [41]. Кроме того, высокий уровень летальности во время гриппа среди беременных мышей коррелирует с более бурной продукцией в ткани легких провоспалительных цитокинов и хемокинов, а именно TNF- α , MCP-1, CCL3 и CXCL1 [9,10].

Также имеются указания на корреляцию между тяжестью течения гриппа у беременных женщин и уровнями экспрессии мРНК цитокинов в инфицированных клетках [10]. По данным N. Periolo и соавторов [10], при гриппе беременным, в сравнении с небеременными пациентками, характерна большая экспрессия мРНК IL-8 и TNF- α . У беременных со связанными с гриппом летальными исходами значительно выше уровень экспрессии мРНК IL-6 и ниже – IFN- β и TGF- β , реализующих противовоспалительные реакции. У пациентов в общей популяции экспрессия TGF- β тем ниже, чем тяжелее течение заболевания, а также она ниже у беременных пациенток, нежели у небеременных [10]. Таким образом, по результатам данного исследования, у беременных в сравнении с небеременными, в инфицированных вирусом гриппа клетках идет более активная экспрессия мРНК провоспалительных, а менее активная – противовоспалительных цитокинов [10], что противоречит устоявшемуся взгляду [9] на характер изменений в иммунной системе беременных.

«Гормоны беременности» регулируют парциальную иммуносупрессию по время беременности [9], но стоит отметить, что увеличение количества эстрадиола у небеременных мышей ведет к

снижению тяжести течения гриппа А [9,42], из чего следует, что повышение концентрации эстрадиола не является фактором, определяющим тяжелое течение заболевания во время беременности.

Гуморальный иммунный ответ у беременных при гриппе тоже имеет свои особенности: в ходе эпидемии А(Н1N1)рdm09 в период 2009–2010 гг. у беременных по сравнению с роженицами и небеременными выявлялся более низкий уровень IgG [43,44], с чем сопряжен возрастающий риск вторичной бактериальной инфекции и развития «цитокинового шторма» [6,9,43,44]. Неясно, связаны ли пониженные уровни IgG2 с инфицированием именно штаммом А(Н1N1)рdm09 или с иными факторами, способствующими тяжелому течению гриппа [45].

1.4. Осложнения гриппа

1.4.1. Первичные осложнения

Осложнения гриппа классифицируются на первичные и вторичные. К первичным относятся вирусная пневмония, ОРДС, токсический геморрагический отек легких, ОДН, ИТШ, инфекционно-токсическая энцефалопатия, отек головного мозга, неврологические осложнения (менингит, менингоэнцефалит, неврит), синдром Рея, миокардит, острая иммуносупрессия [5,46].

Первичная гриппозная пневмония возникает редко, прежде всего, у пациентов с уже имеющимися застойными явлениями в легких. В первые дни возникновения пневмонии ее клиническая картина оказывается замаскированной симптомами основного заболевания. На протяжении первых 2–5 суток возникает выраженная одышка, присоединяется кашель с мокротой, возможно кровохарканье, нарастает имеющаяся интоксикация. Для верификации диагноза необходимо рентгенологическое исследование легких, с помощью которого можно определить легочные инфильтраты [3].

Вирусная пневмония характеризуется высокой летальностью и риском развития ОРДС. Критериями ОРДС являются: возникновение синдрома в течение одной недели от момента действия известного этиологического фактора, наличие двусторонних инфильтратов на рентгенограмме легких (не объясняемых полностью коллапсом доли, плевральным выпотом или застойными явлениями вследствие левожелудочковой недостаточности), а также значение P_{aO_2}/F_{iO_2} менее 300 мм рт. ст. [3,47].

1.4.2. Вторичные осложнения

Ведущую роль среди вторичных осложнений гриппа играет вторичная бактериальная пневмония, осложнения со стороны ЛОР-органов (отиты, синуситы, ангина), бактериальный сепсис [26,48], а также обострения сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек, аутоиммунные заболевания) [26].

От 0,5% (у относительно здоровых людей) до 2,5% (у пациентов из групп риска по тяжелому течению гриппа, в том числе, у беременных женщин) случаев гриппа осложняются присоединением вторичной бактериальной инфекции [49,50]. Риск развития бактериальных осложнений повышается в случае колонизации носоглотки патогенными микроорганизмами [49]. Типичным возбудителем вторичной пневмонии при гриппе является *Str. pneumoniae*, вызывающий до 50% случаев заболевания [26,48,49]. Более редким возбудителем пневмонии, но крайне опасным вследствие высокой летальности, является *S. aureus* [48]. На долю атипичных микроорганизмов приходится от 8 до 30% случаев, среди них: *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophilla* [26]. Реже (3–5%) пневмонию при гриппе вызывают: *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* [26]. Наиболее частыми бактериальными агентами,

способными вызвать сепсис у больных гриппом, являются *Str. pneumonia*, *Str. pyogenes*, *S. aureus* и *Haemophilus influenza* [26,49].

Почти треть случаев тяжелого течения и летальных исходов при гриппе за время пандемии 2009 года и около 50–70% – за время пандемий 1957 (штамм А(Н2N2)) и 1968 (штамм А(Н3N2)) годов была связана с бактериальными осложнениями [48]. В клеточных культурах дендритных клеток последовательное инфицирование вирусом гриппа А(Н1N1) и пневмококком взаимно усиливает апоптоз [51], что может служить причиной более тяжелого течения пневмококковой пневмонии на фоне гриппа. На мышинных моделях при одновременном инфицировании вирусом гриппа и пневмококком демонстрируется летальный синергизм [52], кроме того, он оказывается более выраженным при инфицировании пневмококком и штаммом А(Н1N1)pdm09 в сравнении с А(Н1N1) сезонным [53].

Опасность присоединения бактериальной инфекции обусловлена возрастающим риском летального исхода даже при назначении противовирусной и антибактериальной терапии [49].

1.4.3. Тератогенность

Перенесенный женщиной в I триместре беременности грипп, согласно мета-анализу 2014 года, повышает риск различных врожденных аномалий, дефектов нервной трубки плода, гидроцефалии, врожденных пороков сердца, пороков развития пищеварительной системы и пороков развития конечностей [15]. Пороки развития могут быть связаны с вирусемией и непосредственным действием вируса на плод либо обусловлены клиническими проявлениями гриппа, в том числе, лихорадкой более 38,5 градусов [16,17].

Тератогенность гриппа подтверждается на животных моделях. На макаках резус показано, что инфицирование матери гриппом во время беременности влияет на развитие нервной системы плода: уменьшается

количество серого вещества во всей коре больших полушарий и количество белого вещества в теменной доле. Возможно, эти изменения головного мозга являются постоянными и могут вести к патологии поведения и психики животного [54,55]. Перенесенный во время беременности грипп рассматривался как одна из причин, или, по крайней мере, как фактор риска развития шизофрении у ребенка в течение жизни. Однако, по данным мета-анализа 2010 года, не было найдено подтверждений этой гипотезе [56].

1.5. Особенности профилактики

Неспецифическая профилактика включает избежание контакта с больными гриппом и сведение к минимуму пребывания беременной в местах скопления людей во время эпидемического сезона. Специфическая профилактика осуществляется с помощью вакцинации: она снижает риск заболевания и тяжесть течения заболевания гриппом детей до 6 месяцев жизни вследствие формирования пассивного иммунитета у ребенка при трансплацентарной передаче антител [18,57].

Вакцинация против гриппа беременных и планирующих беременность женщин является безопасным и эффективным методом предотвращения гриппа среди беременных женщин и их новорожденных детей [1,18,58], в том числе, в группе ВИЧ-инфицированных женщин [18]. Единственным фактором риска неэффективности вакцинации у беременных является бронхиальная астма в анамнезе [28].

Вакцинация матерей против гриппа усиливает эффект последующей вакцинации новорожденных пневмококковой вакциной, снижая риск развития внутрибольничной пневмонии и среднего отита у детей [59,60].

Вакцинация беременных в II и III триместрах субъединичной безадьювантной (Агриппал S1) и иммуноадьювантной (Гриппол плюс) вакциной эффективна и не оказывает негативного действия на течение беременности и раннего неонатального периода [61].

Антигенный состав штаммов, включаемых в вакцину, меняется ежегодно в соответствии с рекомендациями ВОЗ и Комиссии по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам Минздрава России.

1.6. Особенности лечения

В период эпидемии госпитализация беременных показана [4,36]:

1. при температуре тела более 38°C (при наличии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний – более 37,5°C);
2. при средней и тяжелой степени тяжести течения гриппа;
3. при осложнении пневмонией;
4. всем беременным с выраженным синдромом интоксикации.

Ведение больных гриппом беременных женщин подразумевает мультидисциплинарный подход с привлечением, в первую очередь, врача-инфекциониста и акушера-гинеколога.

Этиотропную терапию следует начинать как можно раньше – в первые 48 часов с появления симптомов, – не дожидаясь лабораторного подтверждения гриппа [25,62,63]. Раннее начало противовирусной терапии уменьшает риск развития вторичной бактериальной инфекции [49,64,65] и в 5 раз снижает вероятность последующего поступления в ОПИТ [28].

Противовирусные препараты (ингибиторы NA) имеют категорию действия на плод по FDA «C» [4,57], поэтому для их назначения необходимо письменное информированное согласие пациентки [4], хотя риска неблагоприятных неонатальных исходов или пороков развития плода при их применении на данный момент обнаружено не было (согласно данным мультинационального исследования, включавшего всех женщин с одноплодной беременностью, которые родили детей с 1 января 2008 по 31 декабря 2010 года, в Дании, Норвегии и Швеции и зарегистрированных во французской базе данных EFEMERIS) [66].

При пневмонии антибактериальная терапия должна быть назначена в течение 4–8 часов после поступления [49], для тяжелых больных предпочтителен внутривенный путь введения препаратов. Имеются указания, что для беременных предпочтительным препаратом является занамивир [3].

Алгоритм выбора антибактериального препарата для лечения внебольничной бактериальной пневмонии при гриппе не отличается от случая лечения внебольничной пневмонии [49]: эмпирически назначается препарат широкого спектра действия, смена терапии показана при неэффективности назначенной либо в случае определения антибиотикочувствительности патогенного микроорганизма. Во время беременности препаратами выбора являются защищенные пенициллины и макролиды, использование фторхинолонов запрещено.

Назначение жаропонижающей и дезинтоксикационной терапии беременным женщинам при гриппе является обязательным в связи с негативным влиянием повышенной температуры тела на плод [16,17]. Препаратом выбора при лихорадке является парацетамол [36,46].

Акушерская тактика определяется тяжестью состояния пациентки, состоянием плода и сроком гестации. Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с большим числом осложнений. Лихорадка в момент родоразрешения повышает риск развития судорог и гибели плода [36]. При развитии спонтанной родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии предпочтительнее вести роды через естественные родовые пути под мониторным контролем за состоянием матери и плода. Во втором периоде родов следует ограничить длительные и сильные потуги путем проведения эпидуральной анестезии и/или эпизиотомии для профилактики дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности [36].

При беременности целевой уровень SpO₂ должен составлять 92–95%, что определяет показания к респираторной поддержке [3,25].

Глава 2 (материалы и методы)

Для проведения ретроспективного сплошного исследования осуществлен анализ медицинских карт беременных пациенток с верифицированным диагнозом «грипп», находившихся в стационаре КИБ им. С.П. Боткина в эпидемический сезон 2016–2017 гг. Проведен анализ случаев гриппа и ОРВИ среди беременных на основе данных отдела статистики СПб ГБУЗ им. С.П. Боткина и журнала ПЦР-исследований на грипп в приемном отделении в эпидемический сезон 2016–2017 гг. За эпидемический сезон 2016–2017 гг. принят период с 49 недели 2016 года по 15 неделю 2017 года – сроки превышения эпидемического порога в Северо-Западном Федеральном Округе по данным НИИ гриппа [67].

Данные из отдела статистики были запрошены за период с 1 января 2017 г. по 30 апреля 2017 г. В течение указанного периода в стационаре находились 128 беременных с диагнозом грипп, 122 из них перенесли заболевание в течение эпидемического сезона. Критериями включения в основную группу исследования являлись: беременность, взятие материала в сроки эпидемического сезона 2016–2017 гг., основной заключительный клинический диагноз «грипп».

Всего проанализировано 122 случая заболевания с учетом данных анамнеза (день поступления с момента появления симптомов, методы профилактики и лечения на догоспитальном этапе), клинических данных (динамики жалоб, высоты и продолжительности лихорадки, числа проведенных койко-дней, исходов заболевания), данных лабораторных и инструментальных исследований (результатов ПЦР- и серологического исследования на грипп, клинического анализа крови, культурального исследования мокроты, рентгенографии органов грудной полости и придаточных пазух носа) и особенностей проведенной на госпитальном этапе терапии.

Средний возраст женщин (n=122) – 29,0±0,9 лет. Группа характеризовалась преимущественно течением гриппа средней тяжести (119 случаев; 97,5%), с 3 случаями (2,5%) тяжелого течения, потребовавшими госпитализации в ОРИТ. Из сопутствующих заболеваний отмечались: ВИЧ-инфекция (4 случая; 3,3%), хронический гепатит С (5 случаев; 4,1%), бронхиальная астма (3 случая; 2,5%), гестационный сахарный диабет (6 случаев; 4,9%), сахарный диабет 2 типа (2 случая; 1,6%); аутоиммунный тиреоидит (7 случаев; 5,7%), хронический пиелонефрит вне обострения (11 случаев; 9,0%).

При анализе клинической картины проведено ретроспективное сплошное когортное исследование 122 случаев, выделено 3 группы в зависимости от триместра беременности (n=30, 55 и 37 соответственно).

Для анализа микробиологического состава мокроты проведено ретроспективное когортное исследование 30 случаев гриппа у беременных пациенток и 9 случаев у небеременных. Сформирована случайная группа контроля на основании журнала ПЦР-исследований с критериями включения: женский пол, отсутствие беременности, взятие материала в сроки эпидемического сезона 2016–2017 гг., основной заключительный клинический диагноз «грипп». Группу контроля составили 9 случаев, из которых 3 (33,3%) характеризовались тяжелым течением гриппа и требовали госпитализации в ОРИТ. Средний возраст в группе составил 32,3±8,9 лет, из сопутствующих заболеваний отмечались гепатит С и сахарный диабет 1 типа (по 1 случаю каждого – 11,1%). Группу беременных пациенток составили 30 случаев гриппа средней тяжести течения, средний возраст которых составил 28,3±1,8 лет. Из сопутствующих заболеваний отмечалась ВИЧ-инфекция и гестационный сахарный диабет по одному случаю (3,3%) у разных пациенток.

Все исследования проводились на базе СПб ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» по стандартным методикам.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения SPSS V.23 («SPSS: An IBM Company», США) и Microsoft Office Excel 2016. Различия средних оценивались методом многофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с оценкой 95% доверительного интервала распределения значений (95%ДИ). Для проведения корреляционного анализа использовался метод Спирмена (r). Сравнение распределений проводилось с использованием точного теста Фишера в случае малых выборок и с использованием критерия согласия Пирсона хи-квадрат в случае больших выборок. Уровень значимости p принимался при 0,05 и менее.

Статистическая значимость различий распределения беременных в группах пациентов с ОРВИ и с гриппом (по данным отдела статистики) оценивалась с помощью критерия хи-квадрат, за нуль-гипотезу было принято следующее утверждение: доли беременных пациенток в двух группах не различаются.

Оценка различий долей вирусов гриппа разных типов в двух выборках производилась с использованием критерия согласия Пирсона хи-квадрат с принятием за нуль-гипотезу следующего утверждения: распределение по типу вирусов гриппа в группе беременных пациенток не отличается от распределения в общей популяции на территории Российской Федерации в исследуемый сезон.

Глава 3 (результаты исследования)

3.1. Анализ результатов исследования в свете официальных статистических данных

3.1.1. Эпидемиологические особенности гриппа среди беременных в сезон 2016–2017 гг. по данным отдела статистики КИБ им. С.П. Боткина

За период с 1 января 2017 г. по 30 апреля 2017 г. в стационаре КИБ им. С.П. Боткина по адресу ул. Миргородская, д. 3 находилось 2971 пациентов с ОРВИ (включая грипп), из них у 466 (15,7%) грипп являлся заключительным клиническим диагнозом.

Из 2505 пациентов, находившихся в стационаре в этот период с диагнозом ОРВИ (не включая верифицированный грипп), 96 случаев (3,8%) составили беременные пациентки.

Из 466 случаев гриппа 128 (27,5%) приходятся на беременных.

Следовательно, беременные составляют достоверно большую долю в группе пациентов с заключительным диагнозом «грипп», чем в группе с ОРВИ ($p < 0,001$).

За период с 1 января по 30 апреля 2017 г. летальных исходов в группе беременных пациенток не было, среди всех пациентов с гриппом – 2 летальных исхода, в то время как на территории Санкт-Петербурга в течение эпидемического сезона 2016–2017 гг. всего зарегистрировано 5 летальных исходов с выделением вируса гриппа [31].

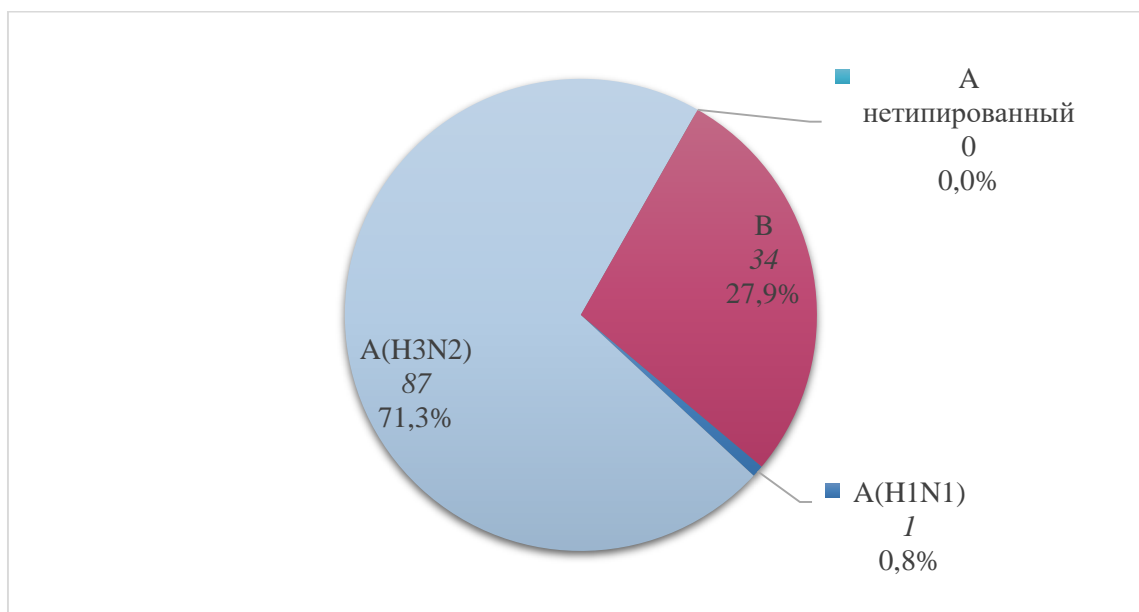
3.2. Результаты, полученные непосредственно автором

3.2.1. Структура верифицированного гриппа в исследованной группе беременных

В группе беременных пациенток (n=122) методом ПЦР РНК вируса гриппа А(Н3N2) обнаружена у 71,3% (n=87), гриппа В – у 27,9% (n=34), в одном случае (0,8%) диагноз гриппа А(Н1N1) подтвержден только серологически.

Из диаграммы 2 видно, что случаи заболевания, связанного с гриппа А(Н3N2), составляют подавляющее большинство, а высокопатогенный штамм А(Н1N1)pdm09 был причиной только одного случая заболевания в данной группе.

Диаграмма 2 Штаммы вирусов гриппа в группе беременных пациенток

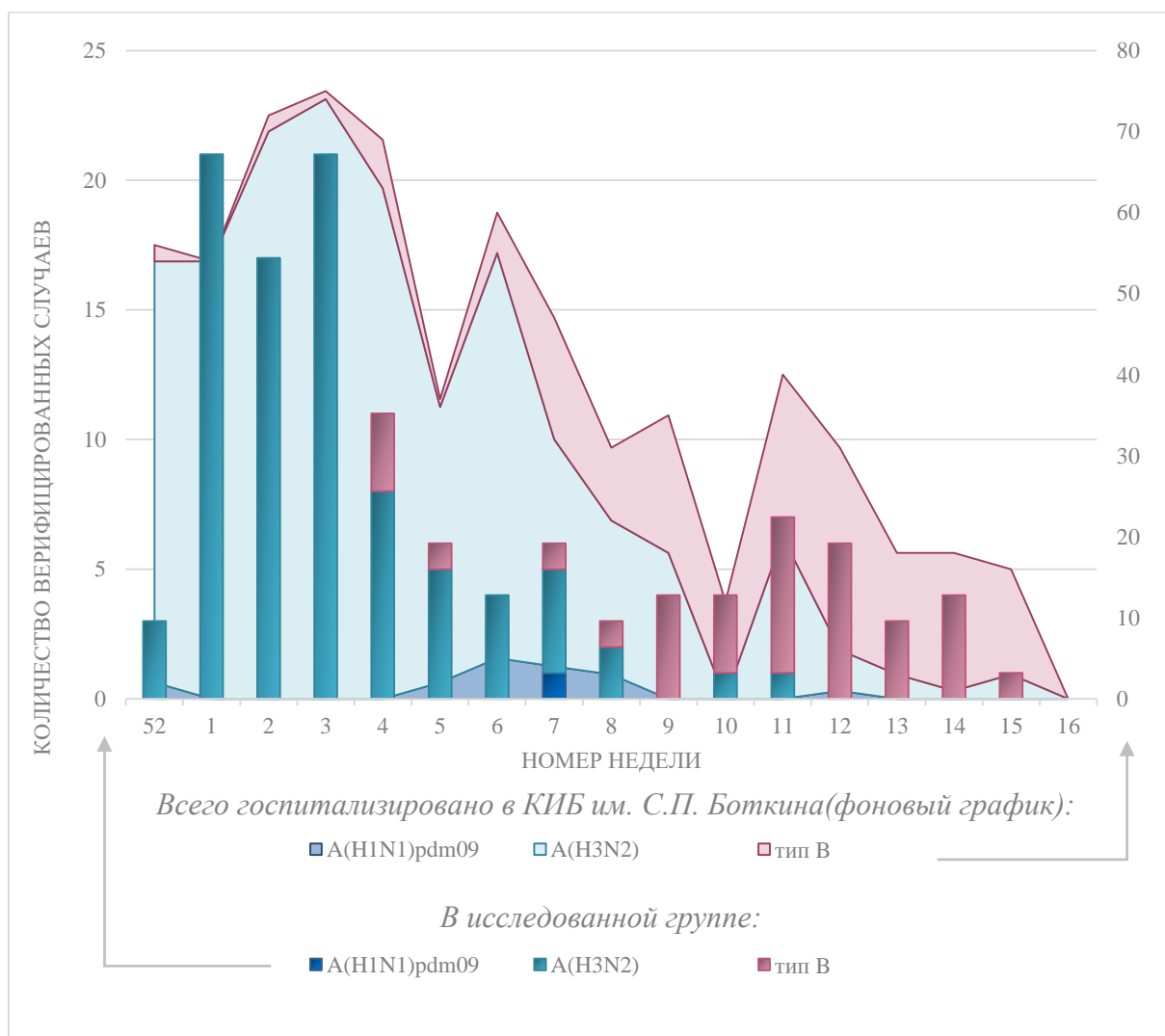


Доли верифицированных типов А и В вирусов гриппа в исследуемой группе беременных пациенток и в общей популяции на территории Российской Федерации в эпидемический сезон 2016–2017 гг. распределены аналогичным образом ($p < 0,05$).

3.2.2. Динамика структуры верифицированного гриппа в зависимости от недели года в эпидемический сезон 2016-2017 гг.

В начале года в исследованной группе случаи заболевания гриппом были связаны со штаммом А(Н3N2), на 4–8 неделе произошла смена основного циркулирующего штамма, и с 9 недели начал превалировать грипп типа В. Такая особенность структуры верифицированного гриппа в сезон 2016–2017 гг. описана и для всего числа взрослых пациентов, госпитализированных в Больницу Боткина [68] (что проиллюстрировано на диаграмме 3), и для общей популяции на территории Российской Федерации [31].

Диаграмма 3 Структура верифицированного гриппа в зависимости от недели года в эпидемический сезон 2016-2017 гг.



3.2.3. Особенности клинического течения гриппа у пациенток различного срока гестации

Проанализированная группа (n=122) характеризуется преимущественно течением гриппа средней тяжести. При поступлении пациентки преимущественно предъявляли жалобы, характерные для катарального (кашель – 116 (86,9%), ринорея – 100 случаев (82,0%)) и интоксикационного синдромов (головная боль – 35 случаев (28,7%)). Реже проявлялся затруднявший диагностику абдоминальный синдром: рвота – в 11 случаях (9,0%), боли в животе – в 4 случаях (3,3%). 5 пациенток (4,1%) отмечали боли в области уха, которые могут говорить о развитии отита как вторичного осложнения гриппа.

У трех пациенток (2,5%) грипп протекал в тяжелой форме и потребовал госпитализации в ОРИТ. Два случая из них возникли на фоне III триместра беременности (5,4% от n=37), один случай – II триместра (1,8% от n=55). Среди пациенток I триместра беременности случаев тяжелого течения не наблюдалось (n=30). Различия между данными распределениями статистически незначимы.

Средний срок от возникновения первых симптомов заболевания до госпитализации в группах пациенток разных триместров гестации не различался (p=0,826) и составил $3,0 \pm 0,3$ дня (n=121).

Наибольшая высота лихорадки за время пребывания в стационаре наблюдалось у пациенток I триместра (p=0,013), средние значения составили: в группе беременных I триместра гестации (n=24) – $38,1 \pm 0,2$ градуса; II триместра (n=51) – $37,9 \pm 0,2$ градуса; III триместра (n=31) – $37,7 \pm 0,2$ градуса.

Средняя длительность пребывания в стационаре не имеет достоверных различий между исследуемыми группами (p=0,980), и равна $6,2 \pm 0,9$ койко-дней (n=122).

Так как средний срок поступления от начала заболевания и длительность пребывания в стационаре в зависимости от триместра достоверно не отличались, проведено сравнение периодов повышения температуры тела более 37 градусов на протяжении госпитализации. У беременных I триместра гестации (n=29) средняя продолжительность повышения температуры тела оказалась дольше ($p < 0,001$) и составила $3,0 \pm 0,9$ дня; II триместра (n=48) – $1,7 \pm 0,2$ дня; III триместра (n=31) – $1,4 \pm 0,3$ дня.

Таким образом, пациентки I триместра гестации демонстрировали большую длительность и высоту лихорадки.

При проведении корреляционного анализа между сроком беременности в неделях и максимальным зарегистрированным за время пребывания в стационаре уровнем температуры тела получена средняя обратная корреляционная связь ($r = -0,301$, $p = 0,002$, $n = 106$).

Средняя по силе обратная связь обнаружена так же между сроком беременности и длительностью повышения температуры тела выше 37 градусов ($r = -0,402$, $p < 0,001$, $n = 98$).

3.2.4. Анализ характеристик кашля и результатов культурального исследования мокроты у беременных пациенток в сравнении с группой контроля

Во всей исследованной группе (n=122) большая часть пациенток (87,5%) при поступлении предъявляла жалобы на кашель: в 63,9% из них – сухой, в 23,0% – продуктивный. За время пребывания в стационаре отделение мокроты стало отмечаться еще у 18 пациенток: у одной из числа не предъявлявших жалоб на кашель ранее (6,25% от их общего числа) и у 17 пациенток с жалобами на сухой кашель (20,5% от всех случаев сухого кашля) на момент госпитализации.

Соотношение типов кашля на основании предъявлявшихся всеми пациентками (n=122) жалоб представлено в таблице 1.

Таблица 1 Распределение пациенток в зависимости от типа кашля на момент поступления и за время пребывания в стационаре

Время жалоб Тип кашля	При поступлении, случаев (%)	За время пребывания в стационаре, случаев (%)
Сухой	78 (63,9%)	61 (50%)
Продуктивный	28 (23,0%)	46 (37,7%)
Нет	16 (13,1%)	15 (12,3%)
Всего	122 (100%)	122 (100%)

Как видно из таблицы 1, пациенток без жалоб на кашель на момент поступления и за время пребывания в стационаре было 13,1 и 12,3% соответственно, что говорит о малой доле стертых форм гриппа в исследованной группе пациенток.

Из 46 пациенток с продуктивным кашлем у 30 выполнены посевы мокроты на питательные среды. Во всех случаях получен положительный рост микроорганизмов.

Количество случаев положительного роста различных микроорганизмов и их доля в исследуемой группе (n=30) и группе контроля (n=9) приведены в таблице 2.

Таблица 2 Количество посевов, положительных на различные микроорганизмы при культуральном методе исследования мокроты в группах беременных пациенток и группе контроля

Группа Микро- организм	Беременные пациентки (n=30), положительных посевов (%)	Группа контроля (небеременные, n=9), положительных посевов (%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (10,0%)	0
<i>S. aureus</i>	5 (16,7%)	5 (55,6%)
CoNS	1 (3,3%)	0
<i>Str. sp viridans</i>	29 (96,7%)	9 (100%)
<i>p. Neisseria spp.</i> непатогенные	25 (83,3%)	4 (44,4%)
<i>p. Haemophilus</i>	4 (13,3%)	0
<i>p. Candida</i>	12 (40%)	5 (55,6%)
<i>E. coli</i>	3 (10%)	0
<i>p. Enterobacter</i>	2 (6,7%)	0
<i>p. Acinetobacter</i>	2 (6,7%)	0
<i>p. Enterococcus</i>	0	1 (11,1%)
Другое	0	1 (11,1%, получен рост черной плесени)

Как видно из таблицы 2, в обеих группах исследования в подавляющем большинстве (96,7%, в группе беременных) либо во всех (в контрольной группе) образцах получен рост *Str. sp. viridans*. Различия долей положительных посевов *Str. sp. viridans* статистически незначимы.

Вторыми по высеваемости в обеих группах (83,3% и 44,4%) оказались *Neisseria spp. непатогенные*, причем доля положительных посевов от беременных пациенток достоверно выше (критерий Фишера равен 0,028), чем от небеременных.

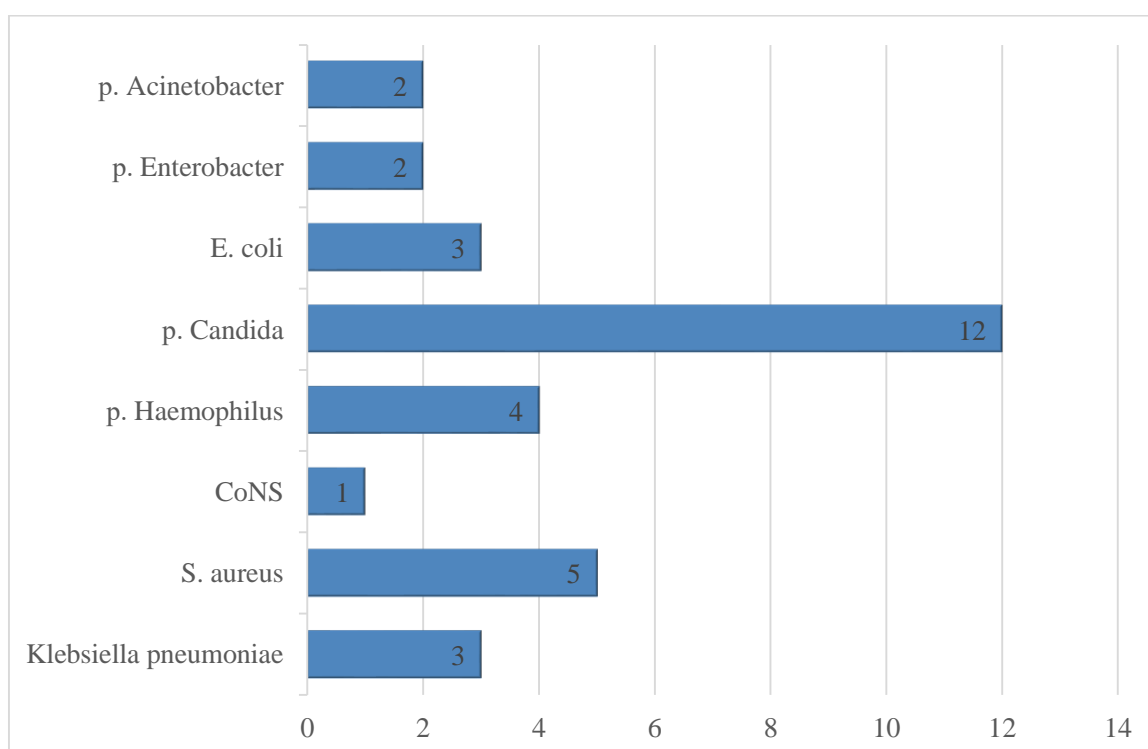
Грибы *p. Candida* имеют несколько меньшую долю положительных посевов в обеих группах: 40% в группе беременных и 55,6% в группе контроля. Различия в распределении результатов посевов статистически незначимы.

S. aureus высевался в достоверно большей доле случаев у небеременных пациенток (55,6%), чем у беременных (16,7%), критерий Фишера равен 0,028.

Haemophilus, *Klebsiella pneumonia*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *CoNS* высевались только в группе беременных пациенток. Только в группе контроля получен высеv *Enterococcus* на питательные среды, также в одном случае – рост черной плесени.

У беременных в 11 из 30 случаев был получен только рост *Str. sp. viridans* и *Neisseria spp. непатогенных*, которые могут быть представителями нормальной микрофлоры. У остальных 19 пациенток получены высеvы патогенных микроорганизмов, структура которых продемонстрирована на диаграмме 4.

Диаграмма 4 Структура высеvов патогенных микроорганизмов (n=19) при исследовании мокроты беременных пациенток



Анализ единичных положительных посевов в связи с малочисленностью выборки непоказателен, но стоит отметить, что ожидаемого результата – высева *Str. pneumoniae* – не было получено ни в одном случае.

3.2.5. Особенности результатов рентгенологических исследований при гриппе у беременных пациенток

Рентгенография органов грудной полости была проведена в 7 случаях (5,7% из 122), в 4 из них (57,1%) признаков патологических изменений выявлено не было. Выраженной клинической картины, свидетельствующей в пользу инфильтративного процесса в легких, в этих случаях не отмечалось. В остальных случаях рентгенографические исследования органов грудной полости подтверждали наличие инфильтративного процесса в легких или жидкости в плевральной полости. Рентгенография придаточных пазух носа проводилась в 6 других случаях (4,9%) со строгими показаниями к ее проведению.

3.2.6. Анализ количества лейкоцитов в периферической крови

Изменение уровня лейкоцитов является одним из критериев ССВР и свидетельствует о тяжести течения заболевания. По результатам клинического анализа крови для вирусной или бактериальной пневмонии характерен лейкоцитоз до $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$, в тяжелых случаях – лейкопения и лимфопения.

В таблице 3 представлено распределение беременных пациенток (n=118), у которых за время нахождения в стационаре по крайней мере однократно был зарегистрирован лейкоцитоз, лейкопения, либо в результатах разных клинических анализов крови в течение одной

госпитализации – и лейкоцитоз, и лейкопения. Учтен дополнительный критерий исключения из данного распределения – ВИЧ-инфекция (n=4).

С увеличением срока гестации содержание лейкоцитов в периферической крови нарастает, и за референсные значения уровня лейкоцитов в I триместре был принят интервал $(5,7-13,6) \cdot 10^9/\text{л}$, во II триместре – $(5,6-14,8) \cdot 10^9/\text{л}$, в III триместре – $(5,9-16,9) \cdot 10^9/\text{л}$ [69].

Таблица 3 Распределение беременных пациенток по изменению количества лейкоцитов в периферической крови за время госпитализации

Результат \ Группа	Беременные пациентки, наблюдений	Беременные пациентки, наблюдений (%)
Лейкоцитоз	6	5,1%
Лейкопения	25	21,2%
И лейкоцитоз, и лейкопения	1	0,8%
Нормальный уровень	86	72,9%
Всего	118	100%

Из данных таблицы 3 следует, что у беременных в большей доле случаев наблюдался нормальный уровень лейкоцитов, в несколько меньшей – лейкопения.

В таблице 4 представлено распределение пациенток (n=118) по наличию или отсутствию отклонения уровня лейкоцитов в зависимости от триместра беременности с указанием референсных значений для разных сроков гестации.

Таблица 4 Распределение пациенток по отклонению уровня лейкоцитов в зависимости от триместра беременности

Результат \ Группа	I триместр, наблюдений (%)	II триместр, наблюдений (%)	III триместр, наблюдений (%)
<i>Референсные значения [69], $L \cdot 10^9/л$</i>	5,7–13,6	5,6–14,8	5,9–16,9
Лейкоцитоз и/или лейкопения	12 (41,4%)	14 (26,4%)	7 (19,4%)
Нормальное содержание лейкоцитов	17 (58,6%)	39 (73,6%)	29 (80,6%)
Всего	29 (100%)	53 (100%)	36 (100%)

Достоверно больший процент наблюдений приходится на случаи с нормальным уровнем лейкоцитов у беременных II ($p=0,001$) и III триместров ($p<0,001$). При оценке группы беременных I триместра нельзя достоверно утверждать, что случаи распределены неслучайно ($p=0,265$).

3.2.7. Особенности терапии гриппа в исследованной группе на госпитальном этапе

В исследованной группе ($n=122$) осельтамивир (в одном случае – с последующим назначением занамивира) получали только 60 пациенток (49,2%).

Антибактериальная терапия была назначена в 84 случаях (68,9%), причем у 39 пациенток она не сочеталась с этиотропной терапией гриппа (46,4% от всех случаев назначения антибиотикотерапии). В подавляющем большинстве (у 67 пациенток; 79,8%) случаев назначенным антибиотиком был ампициллин, дополненный или замененный в 13 случаях на другой антибактериальный препарат (ампициллин+сульбактам, амоксициллин, цефтриаксон и/или азитромицин).

В 49 случаях из 84 (58,3%) антибактериальная терапия была назначена превентивно, без имеющихся показаний, если относить к последним наличие патологических изменений на рентгенограммах органов грудной полости или придаточных пазух носа, аускультативных признаков поражения легких, либо жалоб на продуктивный кашель.

3.2.8. Оценка подходов к профилактике и терапии гриппа и ОРВИ на догоспитальном этапе

Из 122 проанализированных случаев только две пациентки (1,6%) были вакцинированы от гриппа, причем у одной из них неэффективность проведенной вакцинации можно объяснить выявленным в ходе обследования лимфопролиферативным процессом. Эти данные могут свидетельствовать в пользу эффективности вакцинации.

Из 122 пациенток 56 (45,9%) сообщили, что принимали самостоятельно какие-либо препараты. 22 (39,3%) из начавших самостоятельное лечение принимали парацетамол – препарат выбора для жаропонижающей терапии у беременных [3]. Следующим по популярности препаратом был «Оциллококцидум», использованный в 9 (16%) случаях. Пациентки самостоятельно использовали антисептические средства, отхаркивающие, деконгестанты, антибактериальные препараты, «Арбидол» и интраназальные формы интерферонов. В одном из случаев пациентка III триместра беременности использовала ибупрофен, противопоказанный на этом сроке в связи с опасностью преждевременного закрытия артериального протока.

Ни одна из пациенток не начала этиотропную терапию гриппа на догоспитальном этапе, что свидетельствует о неосведомленности населения об опасности этого заболевания во время беременности и методах его рациональной терапии.

3.3. Обсуждение

Доля беременных в группе находившихся в стационаре КИБ им. С.П. Боткина в период с 1 января по 30 апреля 2017 г. пациентов с заключительным диагнозом «грипп» достоверно больше, чем в группе с ОРВИ ($p < 0,001$). Одним из объяснений подобного распределения может быть повышенная восприимчивость беременных к вирусу гриппа, указания на которую имеются в литературных данных [19,26,27]. Однако, стоит учитывать, что беременных как группу риска госпитализируют и при менее тяжелом течении гриппа и ОРВИ, а также обследуют более тщательно. Небеременные с легким течением ОРВИ не подлежат госпитализации и оказались не включены в данную группу исследования, соответственно, результаты анализа распределения в группах госпитализированных пациентов нельзя экстраполировать на общую популяцию.

В группе беременных I триместра гестации была отмечена более выраженная и длительная лихорадка. Кроме того, имеется отрицательная корреляционная связь между сроком беременности и максимальной температурой тела за время госпитализации, а также длительностью ее повышения более 37 градусов. В связи с этим можно сделать предположение об изменении воспалительного ответа на поздних сроках беременности, ведущем уменьшению выраженности клинических симптомов. В пользу данной гипотезы свидетельствуют и имеющиеся литературные данные [6,9,11,13,14,27,33,34], и то, что у беременных II и III триместров количество лейкоцитов в периферической крови в большинстве случаев находилось в пределах референсных значений, чего нельзя утверждать достоверно о группе I триместра гестации.

При микробиологическом исследовании мокроты во всех случаях обнаруживались представители нормальной микрофлоры респираторного тракта. Ни в одном случае не было получено положительного посева *Str. pneumoniae*, который считается основным возбудителем пневмоний при

гриппе [26,48,49]. Только от беременных пациенток были получены высевы *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* и *CoNS*. С чем связано получение высевов грибов *p. Candida* в столь большой доле случаев (40% от всех посевов мокроты от беременных пациенток) и оказывает ли это какое-либо влияние на клиническое течение заболевания, требует дальнейшего уточнения.

Заключение

Грипп является высококонтагиозным заболеванием, представляющим опасность для беременных в связи с выраженным синдромом интоксикации и неблагоприятным действием на плод [15–17,54,55,66,70], как прямым, так и опосредованным лихорадкой, в связи с чем беременные относятся к группе риска по тяжелому течению гриппа.

Физиологические изменения во время беременности в дыхательной и сердечно-сосудистой системах способствуют более скорому и выраженному развитию осложнений гриппа. Направленность изменений в иммунной системе не так однозначна и, вероятно, ведет к менее бурному воспалительному ответу, [6,9,11,13,14,27,33,34], что выражается в меньшей длительности и высоте лихорадки на более поздних сроках гестации. Вся многогранность изменений в иммунной системе при беременности требует дальнейшего изучения.

Беременных как группу риска следует госпитализировать и при менее тяжелом течении гриппа и ОРВИ с целью проведения рационального лечения и контроля состояния в динамике.

Несмотря на доказанную эффективность вакцинации, ее доступность и опасность заболевания гриппом во время беременности для плода, уровень осведомленности населения о методах профилактики и ее необходимости остается низким. То же относится к рациональной фармакотерапии гриппа: из исследованной группы ни одна из пациенток не начала прием ингибиторов NA на догоспитальном этапе самостоятельно.

Выводы

1. В сезон 2016–2017 гг. в г. Санкт-Петербурге распределение верифицированных вирусов гриппа по типу и их динамика по неделям года у беременных пациенток не отличалось от общей популяции.
2. Средний срок поступления от начала заболевания и длительность пребывания в стационаре в зависимости от триместра достоверно не отличались и составили $3,0 \pm 0,3$ дня ($p=0,826$, $n=121$) и $6,2 \pm 0,9$ койко-дней ($p=980$, $n=122$) соответственно. В 97,5% грипп характеризовался средней тяжестью течения с превалирующим катаральным синдромом. Летальных исходов не было. Пациентки I триместра гестации демонстрировали большую среднюю длительность и высоту лихорадки, обратно коррелирующую со сроком беременности. Нормальное количество лейкоцитов в периферической крови на поздних сроках беременности не следует считать показательным ввиду нарастающего физиологического лейкоцитоза. Ни в одном случае при исследовании мокроты не получено высева *Str. pneumoniae*, который считается основным возбудителем пневмоний при гриппе. В 40% случаев получены высевы грибов *p. Candida*, причины этого факта и его клиническое значение требуют дальнейшего уточнения.
3. На госпитальном этапе охват группы этиотропной терапией был меньше (49,2%), чем антибактериальной (69,8%), причем антибактериальная терапия не сочеталась с противовирусной почти в половине случаев и зачастую назначалась превентивно. На догоспитальном этапе ни одна из пациенток не получала этиотропную терапию гриппа, а вакцинированы были только 2 пациентки (1,6%). Население не осведомлено о рациональных методах профилактики и лечения гриппа и об их необходимости во время беременности.

Список литературы

1. WHO. WHO | Influenza (Seasonal) [Electronic resource] // Bulletin of the World Health Organization. 2013. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
2. WHO. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year [Electronic resource] // News release. 2017. URL: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu/en/>.
3. Тяжелые формы гриппа. Российское Респираторное Общество, 2016. 29 с.
4. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации / под ред. Зверева В.В. и др. М.: Ремедиум, 2015. 42 с.
5. Kuiken T., Taubenberger J. Pathology of human influenza revisited // Vaccine. 2008. Vol. 26, № Suppl 4. P. D59–D66.
6. Raj R.S., Bonney E.A., Phillippe M. Influenza, immune system, and pregnancy // Reproductive Sciences. 2014. Vol. 21, № 12. P. 1434–1451.
7. Short K.R. et al. Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome // The Lancet Infectious Diseases. 2014. Vol. 14, № 1. P. 57–69.
8. Kraus T.A. et al. Peripheral Blood Cytokine Profiling During Pregnancy and Post-partum Periods // American Journal of Reproductive Immunology. 2010. Vol. 64, № 6. P. 411–426.
9. Robinson D.P., Klein S.L. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis // Hormones and Behavior. 2012. Vol. 62, № 3. P. 263–271.
10. Periolo N. et al. Pregnant women infected with pandemic influenza A(H1N1)pdm09 virus showed differential immune response correlated with disease severity // Journal of Clinical Virology. 2015. Vol. 64. P. 52–58.
11. Guntupalli K.K. et al. Critical illness in pregnancy part II: Common medical conditions complicating pregnancy and puerperium // Chest. 2015. Vol.

- 148, № 5. P. 1333–1345.
12. Phadke V.K., Omer S.B. Maternal vaccination for the prevention of influenza: current status and hopes for the future // *Expert Review of Vaccines*. 2016. Vol. 15, № 10. P. 1255–1280.
 13. *Акушерство: национальное руководство* / под ред. Айламазяна Э.К. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
 14. Айламазян Э.К. и др. *Акушерство: учебник*. 9-ое изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 704 с.
 15. Luteijn J.M., Brown M.J., Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. // *Human reproduction* (Oxford, England). 2014. Vol. 29, № 4. P. 809–823.
 16. Czeizel A.E. et al. High fever-related maternal diseases as possible causes of multiple congenital abnormalities: A population-based case-control study // *Birth Defects Research Part A - Clinical and Molecular Teratology*. 2007. Vol. 79, № 7. P. 544–551.
 17. Acs N. et al. Pregnancy complications and delivery outcomes of pregnant women with influenza // *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2006. Vol. 19, № 3. P. 135–140.
 18. Madhi S.A. et al. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants // *New England Journal of Medicine*. 2014. Vol. 371, № 10. P. 918–931.
 19. Sappenfield E., Jamieson D.J., Kourtis A.P. Pregnancy and susceptibility to infectious diseases // *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2013. Vol. 2013.
 20. Gutiérrez-Pizarra A. et al. Unexpected severity of cases of influenza B infection in patients that required hospitalization during the first postpandemic wave // *Journal of Infection*. 2012. Vol. 65, № 5. P. 423–430.
 21. О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году: Письмо Минздравсоцразвития РФ от 21 февраля 2011 г. N 15-4/10/2-1694.

22. Creanga A.A. et al. Severity of 2009 pandemic influenza a (H1N1) virus infection in pregnant women // *Obstetrics and Gynecology*. 2010. Vol. 115, № 4. P. 717–726.
23. Siston A.M. et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. // *JAMA*. 2010. Vol. 303, № 15. P. 1517–1525.
24. Tempia S. et al. Mortality Associated With Seasonal and Pandemic Influenza Among Pregnant and Nonpregnant Women of Childbearing Age in a High-HIV-Prevalence Setting—South Africa, 1999–2009 // *Clinical Infectious Diseases*. 2015. Vol. 61, № 7. P. 1063–1070.
25. Яковлев А.А. и др. Грипп А H1N1/2009 Калифорния — Reassortment of vRNAs — как медицинская проблема // *Вестник СПбГУ*. 2010. Т. 11, № 3. С. 45–55.
26. Попов А.Ф., Киселев О.И. Грипп у беременных // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2013. № 3. С. 40–43.
27. Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy // *Crit Care Med*. 2005. Vol. 33, № 10 Suppl. P. S390--7.
28. Yates L. et al. Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. // *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2010. Vol. 14, № 34. P. 109–182.
29. Mertz D. et al. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, № 4. P. 521–528.
30. Paño-Pardo J.R. et al. Prognosis of 2009 A(H1N1) influenza in hospitalized pregnant women in a context of early diagnosis and antiviral therapy // *Antiviral Therapy*. 2012. Vol. 17, № 4. P. 719–728.
31. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2016-2017 гг.: Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 9 июня 2017 г. N 01/7567-17-27.

32. Bhatia P., Bhatia K. Pregnancy and the lungs // *Postgraduate Medical Journal*. 2000. Vol. 76, № 901. P. 683–689.
33. van Nieuwenhoven A.L.V., Heineman M.J., Faas M.M. The immunology of successful pregnancy // *Human Reproduction Update*. 2003. Vol. 9, № 4. P. 347–357.
34. Luppi P. How immune mechanisms are affected by pregnancy // *Vaccine*. 2003. Vol. 21, № 24. P. 3352–3357.
35. Gamblin S.J., Skehel J.J. Influenza hemagglutinin and neuraminidase membrane glycoproteins // *Journal of Biological Chemistry*. 2010. Vol. 285, № 37. P. 28403–28409.
36. Грипп у беременных. Клинические рекомендации / под ред. Киселева О.И. 2015. 111 с.
37. Cantu J., Tita A.T.N. Management of influenza in pregnancy // *American Journal of Perinatology*. 2013. Vol. 30, № 2. P. 99–104.
38. Gu J. et al. H5N1 infection of the respiratory tract and beyond: a molecular pathology study // *Lancet*. 2007. Vol. 370, № 9593. P. 1137–1145.
39. Korteweg C., Gu J. Pathology, Molecular Biology, and Pathogenesis of Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans // *The American Journal of Pathology*. 2008. Vol. 172, № 5. P. 1155–1170.
40. Chan K.H. et al. Wild type and mutant 2009 pandemic influenza A (H1N1) viruses cause more severe disease and higher mortality in pregnant BALB/c mice. // *PLoS ONE*. 2010. Vol. 5, № 10. P. e13757.
41. Marcelin G. et al. Fatal Outcome of Pandemic H1N1 2009 Influenza Virus Infection Is Associated with Immunopathology and Impaired Lung Repair, Not Enhanced Viral Burden, in Pregnant Mice // *Journal of Virology*. 2011. Vol. 85, № 21. P. 11208–11219.
42. Robinson D.P. et al. Elevated 17beta-estradiol protects females from influenza A virus pathogenesis by suppressing inflammatory responses // *PLoS Pathog*. 2011. Vol. 7, № 7. P. e1002149.

43. Chan J.F.W. et al. The lower serum immunoglobulin G2 level in severe cases than in mild cases of pandemic H1N1 2009 influenza is associated with cytokine dysregulation // *Clinical and Vaccine Immunology*. 2011. Vol. 18, № 2. P. 305–310.
44. Zheng R. et al. Imbalanced anti-H1N1 immunoglobulin subclasses and dysregulated cytokines in hospitalized pregnant women with 2009 H1N1 influenza and pneumonia in Shenyang, China // *Human Immunology*. 2012. Vol. 73, № 9. P. 906–911.
45. Gordon C.L. et al. Comparison of immunoglobulin G subclass concentrations in severe community-acquired pneumonia and severe pandemic 2009 influenza A (H1N1) infection // *Clinical and Vaccine Immunology*. 2012. Vol. 19, № 3. P. 446–448.
46. Киселев О.И. и др. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / под ред. Чучалина А.В., Сологуб Т.В. СПб: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. 192 с.
47. Dries D.J. Acute Respiratory Distress Syndrome and Lung Protection // *Air Medical Journal*. 2016. Vol. 35, № 2. P. 59–62.
48. Smith A.M., McCullers J.A. Secondary bacterial infections in influenza virus infection pathogenesis // *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2014. Vol. 385. P. 327–356.
49. Chertow D.S., Memoli M.J. Bacterial coinfection in influenza: A grand rounds review // *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2013. Vol. 309, № 3. P. 275–282.
50. Metersky M.L. et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza // *International Journal of Infectious Diseases*. 2012. Vol. 16, № 5.
51. Wu Y. et al. Successive influenza virus infection and Streptococcus pneumoniae stimulation alter human dendritic cell function // *BMC Infectious Diseases*. 2011. Vol. 11, № 1. P. 201.

52. McCullers J. a, Rehg J.E. Lethal synergism between influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: characterization of a mouse model and the role of platelet-activating factor receptor. // *The Journal of infectious diseases*. 2002. Vol. 186, № 3. P. 341–350.
53. Kash J.C. et al. Lethal synergism of 2009 pandemic h1n1 influenza virus and *streptococcus pneumoniae* coinfection is associated with loss of murine lung repair responses // *mBio*. 2011. Vol. 2, № 5.
54. Short S.J. et al. Maternal Influenza Infection During Pregnancy Impacts Postnatal Brain Development in the Rhesus Monkey // *Biological Psychiatry*. 2010. Vol. 67, № 10. P. 965–973.
55. Davis A.S., Taubenberger J.K., Bray M. The use of nonhuman primates in research on seasonal, pandemic and avian influenza, 1893-2014 // *Antiviral Research*. 2015. Vol. 117. P. 75–98.
56. Selten J.P. et al. Schizophrenia and 1957 pandemic of influenza: Meta-analysis // *Schizophrenia Bulletin*. 2010. Vol. 36, № 2. P. 219–228.
57. Memoli M.J. et al. Influenza in pregnancy // *Influenza and other Respiratory Viruses*. 2013. Vol. 7, № 6. P. 1033–1039.
58. Tapia M.D. et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial // *The Lancet Infectious Diseases*. 2016. Vol. 16, № 9. P. 1026–1035.
59. van Santen K.L. et al. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine in infants by maternal influenza vaccination status. // *The Pediatric infectious disease journal*. 2013. Vol. 32, № 11. P. 1180–1184.
60. Omer S.B. et al. Combined effects of antenatal receipt of influenza vaccine by mothers and pneumococcal conjugate vaccine receipt by infants: results from a randomized, blinded, controlled trial. // *The Journal of infectious diseases*. 2013. Vol. 207, № 7. P. 1144–1147.

61. Костинов М.П. и др. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции // Гинекология. 2015. Т. 17, № 4. С. 43–46.
62. Fiore A.E. et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). // MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 2011. Vol. 60, № 1. P. 1–24.
63. Who. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses // WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A(H1N1) 2009 and other Influenza Viruses. 2010. № February. P. 1–32.
64. Hernán M.A., Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: A meta-analysis of eleven randomized clinical trials // Clinical Infectious Diseases. 2011. Vol. 53, № 3. P. 277–279.
65. Kaiser L. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations // Archives of Internal Medicine. 2003. Vol. 163, № 14. P. 1667–1672.
66. Graner S. et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. // BMJ (Clinical research ed.). 2017. Vol. 356. P. j629.
67. Ситуация по гриппу в России и мире [Electronic resource] // НИИ Гриппа. URL: http://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/situation_on_a_flu / (accessed: 21.05.2018).

68. Грипп и ОРЗ в Санкт-Петербурге. 2016–2017 гг. (динамика числа взрослых больных на 17.04.2017 г.) [Electronic resource] // Больница Боткина. 2017. URL: <http://botkinhosp.org/press-center/our-news/178-gripp-i-orz-v-sankt-peterburge-2016-2017-gg-dinamika-chisla-vzroslykh-bolnykh> (accessed: 20.05.2018).
69. Abbassi-Ghanavati M., Greer L.G., Cunningham F.G. Pregnancy and laboratory studies: A reference table for clinicians // *Obstetrics and Gynecology*. 2009. Vol. 114, № 6. P. 1326–1331.
70. Fell D.B. et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group // *Vaccine*. 2017. Vol. 35, № 43. P. 5738–5750.

Приложения

Приложение 1. Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье: тезисы XXI Международной медико-биологической конференции молодых исследователей. — СПб.: Изд-во СПбГУ, 2018. — 548 с.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

ТОМ XXI

Санкт-Петербург
2018

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Абдуллаев М.Д. 468
Абдулов А.Р. 364, 366, 367, 368, 371, 372
Аблямитов Э.М. 11
Абрамова М.С. 174
Абромов Т.Г. 13
Абросимов А.В. 14
Абушик П.А. 163, 395
Авдошин И.В. 15
Агафонникова А.А. 16
Ализова А.Р. 18
Албашев Р.А. 73, 363, 366, 368, 369, 370, 371, 372, 442
Акимов О.Е. 19
Аксенова Л.Е. 20
Александров В.А. 21
Александрова Е.П. 57
Алексеева Е.Н. 22
Альбова М.А. 25
Альвовский И.К. 26
Алькубайси Ш.А.С. 394
Альхальки А.А.Х. 40
Альшерова Ж.К. 27
Амахин Д.В. 128, 405, 437
Андреев А.Е. 28, 388
Андреева Д.Д. 30
Аннин Н.А. 31
Аносов И.Д. 32
Антонова Е.Н. 34
Анциферова Е.Ю. 422
Анчутин П.Е. 35
Артемюк А.В. 456
Асеева А.С. 36, 167
Астафьев А.М. 344
Атамуратов С.С. 38
Афанасьев Я.А. 39, 484
Ахмедова Р.И. 468
Ахметгареева А.Р. 41
Аштарханова И.И. 42
Баженова Е.А. 43
Базанова Е.А. 288
Байгильдин С.С. 45, 403
Байдок Е.В. 31
Байрамова Н.Н. 46
Баканов А.А. 331
Бакшаева А.Н. 47
Баладина Е.В. 25
Балашова А.Д. 48
Балькина А.О. 49
Баранова Д.Н. 384
Баранова Е.В. 51
Баргесиш Ш.М. 317
Басанцова Н.Ю. 52
Бахтогаримов И.Р. 114
Башарова Э.Р. 53
Безнин Г.В. 145
Бекбергенова С.Р. 54
Бекетов П.О. 360
Белов Д.Ф. 56
Белякова К.Л. 57, 482
Белянская Ю.В. 341
Березина К.В. 160
Беспалов В.Г. 26
Биктимирова С.И. 58
Блинова Е.В. 59, 72
Бодэ И.И. 198
Боженко Д.А. 489
Бойченко А.В. 40, 295
Бокор Д.А. 299, 410
Бондарев А.В. 61
Бонь Е.И. 62
Боровская О.С. 63
Брус Т.В. 64
Будаева А.В. 246
Будкова А.И. 265
Буркова Е.Е. 66, 396
Бычкова Е.В. 198
Ванькович А.А. 67
Варшавская А.А. 68

538

ших критериям CASPAR. Контрольную группу (12 человек) составили здоровые лица в возрасте от 28 до 52 лет (75% женщин). Содержание ANGPTL3 и ANGPTL4 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем производства фирмы «Bio Vendor» (Чехия). Ультразвуковое исследование суставов запястья проводили по стандартной методике с использованием линейного датчика с частотой 5–12 МГц на аппарате Acuson V10 (Samsung Medison, Южная Корея). Особенности кровотока изучали посредством цветовой (ЦД) и энергетической (ЭД) доплерографии (оценивали количество цветочных локусов). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программного пакета «STATISTICA 10.0 для Windows».

Результаты. При изучении взаимосвязи содержания сывороточных ANGPTL3 и ANGPTL4 с показателями сонографической картины у больных РА и ПсА были получены следующие результаты: уровень ANGPTL3 и ANGPTL4 был достоверно выше у пациентов с РА ($p = 0,043$ и $p = 0,038$, соответственно), а уровень ANGPTL3 — у пациентов с ПсА ($p = 0,029$), чем в контрольной группе; показатели гиперваскуляризации по ЭД достоверно коррелировали с ANGPTL4 у больных РА ($r = 0,38$, $p = 0,002$) и с ANGPTL3 у больных ПсА ($r = 0,29$, $p = 0,01$).

Выводы. Детальное изучение ANGPTL3 и ANGPTL4 не только поможет углубить понимание патогенеза РА и ПсА, но и, возможно, будет способствовать появлению новых серологических маркеров, способных служить в качестве объективных индикаторов различных патологических процессов, таких как, например, неоваскуляризация, развивающихся при воспалительных заболеваниях суставов.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГРИППА У БЕРЕМЕННЫХ В ЭПИДЕМИЧЕСКИЙ СЕЗОН 2016–2017 ГГ.

Е.И. Алексеева, студ., О.И. Соколова, доц.

Санкт-Петербургский государственный университет;
СПб ГБУЗ «Больница Боткина»
Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Беременные женщины составляют одну из групп риска по тяжелому течению гриппа в связи с возрастающей со сроком гестации вероятностью развития осложнений и восприимчивостью к вирусу.

Цель: уточнить особенности течения гриппа у беременных.

22

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 143 пациенток с верифицированным методом ПЦР и/или серологически диагнозом гриппа, госпитализированных в КИБ №30 им. С.П. Боткина в эпидемический сезон 2016–17 гг. Выделено 2 группы: I — беременные ($n = 122$); II — небеременные женщины, контроль ($n = 21$).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью SPSS V.23, корреляционный анализ — методом Спирмена (r), сравнение распределения по типу гриппа — по критерию Фишера (F). Уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты. В группе беременных методом ПЦР РНК вируса гриппа А/Н3N2 обнаружена у 71,3% ($n = 87$), гриппа В — у 29,9% ($n = 34$), в одном случае (0,8%) грипп А/Н1N1pdm09 подтвержден только серологически. В группе контроля РНК гриппа А/Н3N2 была обнаружена у 47,6% ($n = 10$), гриппа В — у 52,4% пациенток ($n = 11$).

Средняя длительность пребывания в стационаре в I группе — $6,2 \pm 0,9$; во II — $7,3 \pm 2,2$ дней. Госпитализация осуществлялась в I группе в среднем на $3,0 \pm 0,3$; во II — на $4,9 \pm 1,3$ день заболевания. Максимальный подъем температуры тела в I группе составил в среднем $37,4 \pm 1,8$ градусов; во II — $37,7 \pm 0,4$ градусов. Средняя частота дыхательных движений (ЧДД) в I группе — $17,7 \pm 0,3$; во II — $21,6 \pm 2,5$ в минуту.

Достоверные различия получены при сравнении средних значений ЧДД ($p = 0,006$) и дня госпитализации от начала заболевания ($p = 0,009$), при сравнении остальных средних $p > 0,05$.

У беременных доля верифицированного гриппа типа А больше, чем в группе II ($F = 0,04$, $p < 0,05$, $n = 143$). При проведении корреляционного анализа в I группе установлена обратная связь между сроком беременности в неделях и температурой тела ($r = -0,293$, $p = 0,013$). Только 2 женщины из 143 (1,3%) были вакцинированы от гриппа.

Выводы. Проведенный корреляционный анализ показал слабую обратную связь между сроком беременности и лихорадкой. В группе беременных средняя ЧДД достоверно ниже, чем в группе контроля, а госпитализация беременных осуществлялась в более ранние сроки от начала заболевания. Госпитализация беременных в более ранние сроки от начала заболевания и при менее тяжелом течении связана с обоснованной высокой настроенностью в отношении этой общепризнанной группы риска.

23