

*Киндалова Е.С.*

## Сравнительная характеристика пандемического гриппа А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> и гриппа типа В у беременных

ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ, г. Самара

*Kindalova E.S.*

### Comparative characteristics of pandemic influenza A H<sub>1</sub>N<sub>1</sub> and influenza type B in pregnant women

#### Резюме

С целью выявления особенностей гриппа, вызванного пандемичным штаммом А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> проведено обследование беременных с гриппом А - 172 и В - 56 человек. Для гриппа А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> характерна большая выраженность и продолжительность симптомов интоксикации и лихорадки. Тяжелое течение гриппа А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> характеризуется присоединением геморрагического синдрома. Грипп А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> pdm 09 значительно чаще вызывает тяжелые формы заболевания, в ряде случаев приводящие к летальному исходу. Основной причиной летальных исходов при гриппе является острый респираторный дистресс-синдром.

**Ключевые слова:** грипп, беременность, острый респираторный дистресс-синдром

#### Summary

With a view to identifying features of the pandemic strain of influenza caused by AH1N1 and pregnant women with influenza survey A-172 and B-56 people. For influenza A H1N1 is characterized by great severity and duration of symptoms of intoxication and fever. Severe influenza A H1N1 virus is characterized by the accession of hemorrhagic syndrome. Influenza A H1N1 more often causes a severe form of the disease, in some cases leading to death. The main cause of deaths of the flu is acute respiratory distress syndrome.

**Key words:** influenza, pregnancy, acute respiratory distress syndrome

#### Введение

В связи с высокой изменчивостью возбудителя грипп до настоящего времени остается неконтролируемой инфекцией, несмотря на достижения в области создания современных вакцин и противовирусных препаратов.

Особую обеспокоенность вызывают периодически возникающие пандемии, связанные с появлением новых шифт-вариантов вируса с радикально измененной структурой HA и NA, являющихся следствием реассортации генов вирусов, циркулирующих среди людей, животных и птиц. Такие вирусы беспрепятственно распространяются в человеческой популяции, вызывая выраженные подъемы массовой заболеваемости и повышенную смертность за короткие промежутки времени [1].

Вирус пандемического гриппа А (H1N1) pdm 09 активно циркулирует в человеческой популяции с 2009 г, являясь одним из этиологических агентов пандемий. Пандемия гриппа А (H1N1) pdm 09 была объявлена ВОЗ 11 июня 2009 г [2]. Анализ эпидемиологической ситуации по гриппу в мире в 2009-2011 гг. показал, что заболеваемость была обусловлена циркулирующей вирусом гриппа А

(H1N1) pdm 09, А (H3N2) и В. В российской Федерации в 2009-2011 гг. также регистрировалась социркуляция пандемического и сезонного гриппа (по материалам НИИ гриппа/НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского) грипп диагностирован в 36,9% случаев, в том числе несубтипированный грипп А (H1N1) – в 29,6%, грипп А(H3N2)- в 0,5%, грипп В – в 6,5% случаев из числа обследованных (4522 больных) [3].

В Самарской области случаи гриппа, вызванные пандемичным штаммом А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub>, начали регистрироваться в ноябре 2009 г., заболеваемость гриппом составила 386,5 на 100 тыс. населения.

Наиболее тяжелое течение заболевания, связанное с изменениями в иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах, отмечалось у беременных женщин. Физиологические изменения в организме, происходящие при беременности, по свидетельству ряда авторов [4], способствуют развитию тяжелых осложнений при возникновении респираторного заболевания, независимо от его возбудителя.

**Цель исследования** - дать сравнительную характеристику гриппа, вызванного пандемичным штаммом А Н<sub>1</sub>Н<sub>1</sub> и В у беременных.

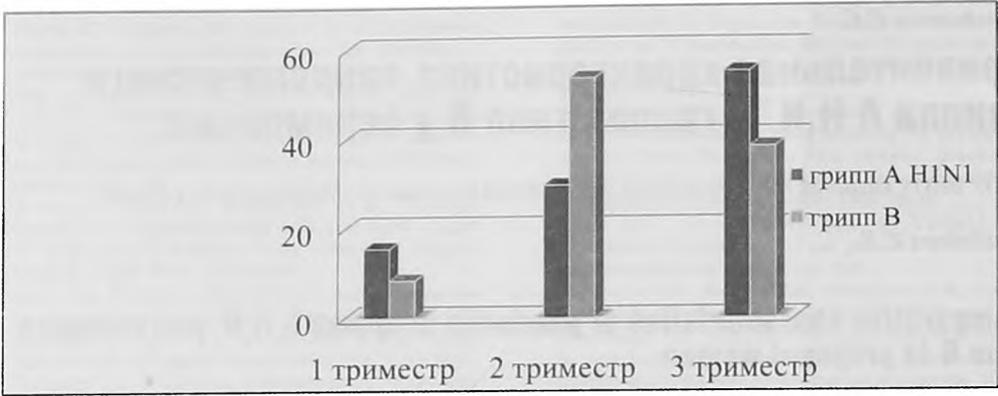


Рис. 1 Распределение пациенток по срокам беременности (в %).

**Материалы и методы**

В исследование были включены беременные женщины с верифицированным диагнозом гриппа А (H1N1) pdm 09 и В, госпитализированные в Клинику инфекционных болезней СамГМУ за период эпидемических вспышек 2009-2011 гг.

Пациенткам проводились общеклинические исследования, биохимический анализ крови, ПЦР и МФА мазков из носоглотки, пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки (по показаниям).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы «Статистика 6.1» (StatSoft, США). Использовали методы математической статистики: расчет средних величин, среднего квадратического отклонения. Достоверность различий средних значений между двумя выборками определяли по t-критерию Стьюдента. Критический уровень статистической значимости (p) принимали равным 0,05.

**Результаты и обсуждение**

За указанный период в клинике инфекционных болезней СамГМУ на стационарном лечении находились 172 женщины (средний возраст 28±1,7 лет) на разных сроках беременности с диагнозом Грипп H1N1 pdm 09 и 56 пациенток с диагнозом грипп типа В (средний возраст 26±1,3 года). Распределение пациенток с гриппом по срокам беременности представлено на диаграмме (Рис.1).

У всех этих пациенток диагноз Грипп был верифицирован путем обнаружения РНК вируса методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) при исследовании мазков из носоглотки. Материалом для исследования были эпителиальные клетки верхних дыхательных путей. Забор материала проводился при поступлении пациенток

до начала этиотропной терапии.

Группы пациентов сравнивались по выраженности основных синдромов гриппа (лихорадки, интоксикации, катаральных проявлений), развитию осложнений и летальных исходов (Таб. 1).

На 3-5-е сутки от начала заболевания было госпитализировано 65% пациенток с гриппом А H1N1 и 89% пациенток с гриппом В. В первые 24 часа от начала заболевания было госпитализировано 33,9% пациенток с гриппом А H1N1 (с гриппом В – 11%). Поздняя госпитализация на 7-ой день болезни имела место у двух пациенток с гриппом А H1N1.

От сезонного гриппа ни одна больная привита не была.

Этиотропная терапия до госпитализации не проводилась.

У 57 больных с гриппом А (H1N1) pdm 09 выявлены сопутствующие заболевания: хронический пиелонефрит у 16, ожирение у 13, сахарный диабет 1-го типа у 5, артериальная гипертензия у 7, хронический бронхит у 7, ВИЧ-инфекция у 5, хронический вирусный гепатит С у 4.

Сопутствующие заболевания наблюдались у 17 пациенток с гриппом типа В: хронический пиелонефрит у 5, ожирение у 2, сахарный диабет 1-го типа у 1, артериальная гипертензия у 2, хронический бронхит у 4, ВИЧ-инфекция у 1, хронический вирусный гепатит С у 2 пациенток.

При поступлении пациентки предъявляли сходные жалобы: острое начало заболевания, повышение температуры тела, общую слабость, боли в мышцах и суставах, першение в горле, сухой кашель, заложенность носа. (Таб. 2). В группе беременных с пандемическим гриппом достоверно чаще (p < 0,05) предъявляли жалобы на головную боль (72,1%), ломоту в мышцах и суставах (79,6%). Дискомфорт в грудной клетке, одышка, диспепсические явления, а также

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

	Грипп А H1N1 (n=172)		Грипп В (n=56)	
	Абс.	%	Абс.	%
Степень тяжести				
- среднетяжелая	116	67,4	54	96,43
- тяжелая	56	32,5	2	3,57
Осложнения	36	20,9	2	3,57
Летальный исход	6	3,48	-	-

Таблица 2. Основные клинические проявления Гриппа

Основные симптомы	Больные гриппом А H1N1 (n=172)		Больные гриппом В (n=56)	
	Абс.	%	Абс.	%
1. Лихорадка	172	100	55	98,2
37-38°C	2	1,16	6	10,7
38-39°C	114	66,2	37	66
> 39°C	56	32,55	13	23,2
2. Кашель	172	100	52	92,8
- сухой	120	69,7	50	89,3
- влажный	52	30,2	2	10,7
3. Головная боль	124	72,1	27	48
4. Ломота в мышцах, суставах	137	79,6	21	37,5**
5. Насморк	38	22	16	28,6
6. Боль в горле	39	22,7	23	41
7. Заложенность носа	26	15,1	14	25
8. Першение в горле	26	15,1	10	17,9
9. Дискомфорт в грудной клетке	27	15,7	-	-**
10. Осиплость	4	2,3	2	10,7
11. Тошнота	5	2,9	-	-
12. Рвота	5	2,9	-	-
13. Одышка	35	20,3	-	-**
14. Геморрагический синдром	32	18,6	-	-**

Различия достоверны при \* p < 0,05 и \*\*p < 0,01

геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, а затем и гипотонических маточных наблюдались лишь при гриппе типа А. В то же время установлено, что катаральные проявления более выражены у пациенток с гриппом типа В: насморк – у 28,6% (p < 0,01), боли в горле – у 41% (p < 0,01), заложенность носа – 25% (p < 0,01).

Описанные рядом авторов симптомы такие как диарея, поражение мышц, печени в наших наблюдениях не встречались.

У 35,5% больных отмечалось повышение температуры тела выше 39,0С. Продолжительность лихорадочного периода составила при гриппе А 6,4±0,6 дня, а при гриппе типа В 4,2±0,2 дня (p < 0,01). Симптомы интоксикации такие как слабость, утомляемость, снижение аппетита, ломота в мышцах, суставах, головная боль были более выражены у пациентов с гриппом А, продолжительность их составила 6,5±0,4 дня против 4,3±0,2 при гриппе типа В.

Средний койко-день составил 12,1±1,8 дня при гриппе типа А и 7,3±1,4 дня при гриппе типа В (p < 0,01).

Изменения в гемограмме (Таб. 3): лейкопения отмечалась у 32,6% больных с пандемичным гриппом и у 38,2% с гриппом типа В. Лейкоцитоз выявлен у пациенток с гриппом типа А H1N1 только при тяжелом ослож-

ненным течении (32,5%) и достигал 22×10<sup>9</sup>/л у пациентки двусторонней субтотальной пневмонией.

Значительные изменения биохимических показателей отмечалось у пациенток с пандемичным гриппом при развитии ОРДС: повышение уровня креатинфосфокиназы от 670 до 1654 Е/л, лактатдегидрогеназы от 369 до 800 Е/л, мочевины до 30 ммоль/л, креатинина до 750 мкмоль/л, снижение протромбинового индекса (ПТИ) до 36%, увеличение АЧТВ до 48,7 сек, повышение уровня С-реактивного белка до 155 г/л.

При гриппе А (H1N1) pdm 09 пневмонии отмечались у 35 больных (20,3%), у одной пациентки (0,58%) наблюдалось зарегистрирован серьезный менингоэнцефалит. Осложненное течение гриппа чаще встречалось у пациенток в третьем триместре гестации – 21 (60 %). В первом и втором триместре беременности число осложненных форм заболевания не отличалось и составило – 7 (20 %).

Пневмония развивалась на 5-6-е сутки от начала заболевания.

Характерна рентгенологическая картина пневмонии (у 6 пациенток – двусторонняя; у 2-х из них тотальная, у 28 – односторонняя нижнедолевая (у 18 – левосторонняя) - сливные инфильтративные затемнения в виде «ма-

Таблица 2. Частота выявленных изменений в гемограмме у больных гриппом

Показатель	Грипп А H1N1 (n=172)		Грипп В (n=56)	
	Абс.	%	Абс.	%
Лейкопения	56	32,6	21	38,2
Лейкоцитоз	56	32,6	-	-
Палочкоядерный сдвиг	46	26,7	10	17,4
Тромбоцитопения	76	44,7	7	12,8
Ускорение СОЭ	69	40,2	6	12,4

Различия достоверны при \* p < 0,05 и \*\*p < 0,01

тового стекла», имеющие преимущественно перибронховаскулярное или субплевральное распространение и расположенные в нижних и средних отделах легких. У 2 пациенток с двусторонней пневмонией отмечены инфильтративные очаги с тенденцией к быстрой деструкции. Наиболее выраженные изменения отмечались в базальных отделах легких. У 7 пациенток был выявлен незначительный плевральный выпот (около 100-150 мл по данным УЗИ).

Диагноз бактериальной природы пневмонии был подтвержден бактериологически, при исследовании мокроты и промывных вод бронхов с выделением культур возбудителя: в 19-х случаях – был выделен *Staphylococcus Aureus*, у 2 пациенток - *Streptococcus Pneumonii* + *Haemophilis*.

У одной пациентки со сроком гестации 9 недель на 4 день заболевания с типичной клинической картиной гриппа, развился серьезный менингоэнцефалит, проявляющийся обшемозговой, менингеальной симптоматикой, нарушением сознания, развитием судорожного синдрома. При проведении люмбальной пункции получен прозрачный ликвор, вытекающий под повышенным давлением, с лимфоцитарным плеоцитозом 34 клетки в 1 мкл.

Острый респираторный дистресс синдром взрослых (ОРДС) был диагностирован у 6 пациенток с тяжелым течением гриппа А H1N1 pdm 09 на основании типичной рентгенологической картины: двусторонняя тотальная пневмония в виде сливных инфильтративных затемнений, расходящихся от корней легких с тенденцией к быстрой деструкции; снижением отношения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> до 200 мм.рт.ст [5]. Дальнейшее лечение этих пациенток проводилось в отделении реанимации. ОРДС I-II стадии был диагностирован у 3-х, а II-III стадии – у 2-х пациенток.

Важной особенностью течения гриппа, осложненного пневмонией и ОРДС, является «отставание» аускультативной картины поражения легких от рентгенологической. При проведении рентгенографии органов грудной клетки пациенткам с признаками дыхательной недостаточности (одышка, снижение сатурации артериальной крови по данным пульсоксиметрии до 78-83%, акроцианоз) выявлены изменения характерные для I-II стадии ОРДС, такие как: усиление сосудистого рисунка, ячеистая его деформация, мелкоочаговые тени на периферии (рис.1), тогда как аускультативно отмечалось лишь жесткое дыхание, единичные сухие хрипы. Аускультативно значимые изменения (нарастание жесткости дыхания, крепитация, влажные хрипы, ослабление дыхания) появились на 7-8-е сутки поражения легких, что соответствовало II-III стадии ОРДС взрослых [6-7].

Однако, несмотря на проводимые мероприятия, даже на фоне оксигенотерапии, дыхательная недостаточность прогрессировала: одышка до 45 в 1 мин., акроцианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, беспокойство, снижение сатурации до 90%, гипоксемия (SpO<sub>2</sub> - 65%), в связи с чем 4 пациенткам было проведено экстренное родоразрешение путем операции кесарево сечение на сроках 36 и 37 недель, родились жи-

вые дети с оценкой по шкале Апгар 5 и 7 баллов соответственно. У одной пациентки на сроке беременности 34 недели была зафиксирована антенатальная гибель плода.

После родоразрешения эти пациентки находились в ОРИТ на ИВЛ, где продолжалась противовирусная и антибактериальная, дезинтоксикационная и симптоматическая терапия, проведено 7 сеансов непрерывной веновенозной гемодиализации.

У 2-х пациенток с гриппом В (10.7%) отмечены осложнения в виде пневмонии у одной пациентки – левосторонняя нижнедолевая пневмония, у другой - очаговая правосторонняя пневмония. Пневмония развилась на 6-е сутки заболевания на сроке гестации 28-29 недель. При бактериологическом исследовании мокроты в обоих случаях – был выделен *Staphylococcus Aureus*.

Летальный исход наступил у 5 пациенток с гриппом А (H1N1) pdm 09 (14,2%) с тяжелым течением пандемического гриппа А в среднем на 20-е сутки болезни. Основной причиной летальных исходов явился: у 4 пациенток острый респираторный дистресс синдром, развившийся на фоне двусторонней пневмонии, у одной пациентки - серьезный менингоэнцефалит, осложненный отеком головного мозга, дислокационным стволовым синдромом. В группе пациенток с гриппом В летальных исходов не было.

## Выводы

1. Пандемичный грипп А H1N1pdm09 имеет сходную с сезонным гриппом клиническую картину, но для него характерна большая выраженность и продолжительность симптомов интоксикации и лихорадки. Тяжелое течение гриппа А H1N1 характеризуется присоединением геморрагического синдрома, в результате вазотропного действия вируса гриппа.

2. Грипп А H1N1 pdm 09 значительно чаще вызывает тяжелые формы заболевания, в ряде случаев приводящие к летальному исходу. В основе патофизиологических процессов, приводящих к летальным исходам при тяжелом течении гриппа А H1N1 pdm 09, чаще всего лежит острый респираторный дистресс-синдром, развившийся на фоне двусторонней тотальной пневмонии («пневмония конца первой недели») и инфекционно-токсического шока, приводящие в дальнейшем к развитию полиорганной недостаточности.

3. Беременность относится к одному из наиболее важных факторов риска развития осложнений и летального исхода (риск летального исхода повышается в 6 раз, особенно в III триместре), что связано с изменениями в иммунной, дыхательной и сердечнососудистой системах женщин. В связи с этим, именно эта категория больных в период эпидемического подъема заболеваемости нуждается в своевременной госпитализации в специализированный стационар, независимо от характера и тяжести клинических проявлений заболевания и срока беременности. ■

*Киндалова Е.С. – больничный ординатор Клиники инфекционных болезней ГБОУ ВПО Самарского государственного медицинского университета Минздрава РФ, г. Самара; Адрес для переписки - 443074, г. Самара, ул. Авроры 113-4, e-mail: ekaterinakindalova@yandex.ru*

**Литература:**

1. Грипп эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. Киселева О.И., Цыбаловой Л.М., Покровского В.И. Москва: МИА, 2012. -491 с.
2. Грипп и другие ОРВИ. Под ред. проф. Малого В.П. и проф. Андрейчина М.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2012. -319 с.
3. Интернет-ресурс: Информационные материалы Сотрудничающих центров ВОЗ (ФГБУ «НИИ гриппа «/ФБГУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского») <http://ingavirin.ru/valenta/> Опубликовано 14.03.2011.
4. Киселев О.И., Покровский В.И. Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии. СПб.: ФГБУ «НИИ гриппа» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, 2012. - 148 с.
5. Рахманова А.Г., Лобзин Ю.В., Яковлев А.А., Комарова А.Я. Тяжелый острый респираторный синдром. СПб.: ООО «ИД СПбМАПО», 2004. - 127 с.
6. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: МИА, 2006. - 461 с.
7. Царенко С.В., Добрушина О.Р. Интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. М.: Медицина, 2008. - 170 с.