

Т.Е. БЕЛОКРИНИЦКАЯ,  
Н.Н. ЧАРТОРИЖСКАЯ,  
В.Ф. ЛИГА,  
Е.А. КОШМЕЛОВА,  
А.Ю. ТРУБИЦЫНА

Читинская  
государственная  
медицинская академия,  
Министерство  
здравоохранения  
Забайкальского края,  
г. Чита.

# Оценка эффективности профилактики и лечения гриппа у беременных в период пандемии 2009 года

*Забайкальский край один из первых на территории Российской Федерации вступил в пандемию гриппа-2009: с начала октября 2009 г. было зарегистрировано превышение порогового уровня заболеваемости населения гриппом А(Н1N1)09 и сезонным гриппом, что явилось свидетельством начала эпидемического подъема заболеваемости, в дальнейшем число заболевших гриппом превысило эпидемический порог в 8,7 раза.*

**С** первых дней эпидемии стало очевидно, что группой высочайшего риска по тяжести течения гриппа и развитию его осложнений являются беременные женщины. Так, максимальный показатель ежедневного темпа прироста заболеваемости среди взрослых в разгар эпидемии в Забайкальском крае составил 67,0%, а среди беременных достиг 111,4% (рисунок 1).

В целом в период эпидемии переболели гриппом 28% беременных (2394 из 8570) из числа состоявших на диспансерном учете в женских консультациях Забайкалья. Эта величина существенно пре-

высила аналогичный показатель в общей популяции жителей Забайкальского края – 11,5% ( $p\chi^2 < 0,05$ ). В столице Забайкалья городе Чите удельный вес заболевших беременных составил 24%, среди всех жителей города – 15,5% ( $p\chi^2 < 0,05$ ). Лабораторно подтвержден грипп А(Н1N1)09 в 0,7% случаев от числа заболевших, из них 57% – в г. Чите и 43% – в районах Забайкальского края. 15% заболевших гриппом А были вакцинированы от сезонного гриппа, остальные 85% привиты не были.

Летальность от гриппа в период пандемии составила в общей популяции 0,05% от числа заболевших, 6,5% – от числа лабораторно подтвержденных случаев А(Н1N1)09, 1,1% – от числа больных осложненными формами гриппа (пневмониями). Среди заболевших беременных летальность была выше – 0,12% ( $p\chi^2 < 0,05$ ).

Таким образом, согласно критериям ВОЗ, эпидемия гриппа-2009 в Забайкальском крае расценивается как тяжелая.

При определенной готовности мира к пандемии гриппа-2009

сложность эпидемиологической ситуации заключалась в отсутствии стандартизованных методов фармакологической профилактики гриппа у беременных. Нормативные документы и временные рекомендации по профилактике и лечению гриппа-2009, которыми руководствовались медицинские работники, ограничивали применение противовирусных средств у беременных. Так, согласно рекомендациям CDC (4, 5), основными видами профилактических мероприятий у беременных в очаге пандемии является ношение масок и соблюдение этикета кашля.

Между тем, отечественный фармакологический рынок располагает такими средствами с противовирусной активностью, как препарат Арбидол, суппозитории Виферон и назальные капли Гриппферон, которые неплохо зарекомендовали себя с первых недель эпидемии для профилактики гриппа у взрослых и детей.

Арбидол (arbidolum, химическое название: этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенильиометилиндола-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат) выпускается ОАО «Фармстандарт» (Россия) – противовирусный препарат, специфически подавляющий вирусы гриппа А и В, оказывающий также иммуномодулирующее, интерферониндуцирующее и антиоксидантное действие.

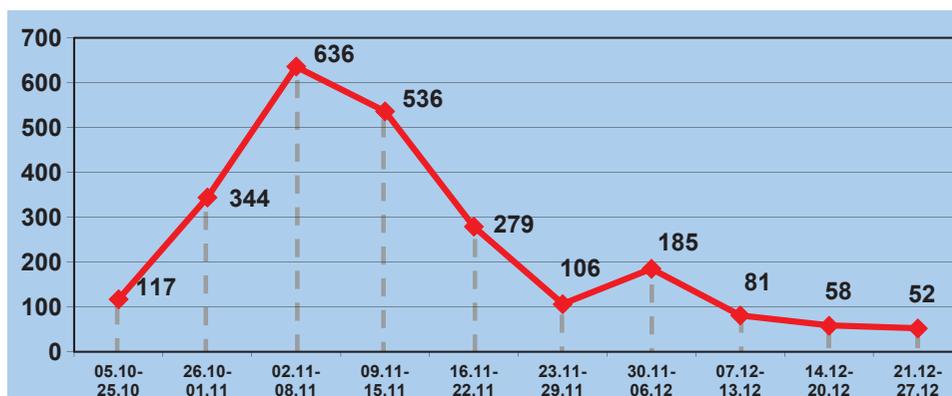
**Арбидол (arbidolum, химическое название: этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенильиометилиндола-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат) выпускается ОАО «Фармстандарт» (Россия) – противовирусный препарат, специфически подавляющий вирусы гриппа А и В, оказывающий также иммуномодулирующее, интерферониндуцирующее и антиоксидантное действие.**

Арбидол применяют для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Препарат действует на ранних стадиях вирусной репродукции; ингибирует репродукцию основных антигенных подтипов (H1N1, H2N2, H3N2), а также ремантадинрезистентных вирусов гриппа А человека, вирусов гриппа А птиц H5 и H9, вирусов гриппа В и С, аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, ротавирусов, парагриппа, коронавируса. Препарат обладает широким спектром противовирусной активности.

Гриппферон – назальные капли, содержащие рекомбинантный альфа-2b человеческий интерферон. Для профилактики ОРВИ и гриппа применяется при контакте с больным и/или при переохлаждении – в соответствии с возрастной дозировкой 2 раза в день в течение 5-7 дней. В случае необходимости профилактические курсы повторяют. При однократном контакте достаточно одного закапывания. При сезонном повышении заболеваемости применяется в соответствии с возрастной дозировкой однократно утром с интервалом 24-48 ч.

Виферон (интерферон человеческий рекомбинантный а-2 в свечах) обладает противовирусным, иммуномодулирующим действием. Под воздействием интерферона в организме усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов, экспрессия антигенов МНС I и II типа. Интерферон ингибирует репликацию и транскрипцию вирусов, хламидий.

В условиях пандемии гриппа-2009 в Забайкальском крае сотрудниками Читинской государственной медицинской академии и Министерства здравоохранения Забайкальского края, а также врачами Краевой клинической больницы г. Читы был разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений



**Рисунок 1. Распределение количества заболевших беременных в Забайкальском крае по неделям эпидемии**

у беременных», утвержденный министром здравоохранения Забайкальского края и ректором Читинской государственной медицинской академии 6 ноября 2009 года. Согласно данному протоколу, фармакологическая профилактика у беременных в период эпидемии гриппа включала:

- Арбидол по 200 мг два раза в неделю в течение 3 недель;
- интерферон альфа-2b:
  - Гриппферон – интраназально по 3 капли в каждый носовой ход 5-6 раз в день (разовая доза – 3000 ME, суточная – 15000-18000 ME) в течение 2 недель (разрешен к применению у беременных в течение всего периода беременности);
  - Виферон в суппозиториях по 150000 ME 2 раза в день (суточная доза 300000 ME) в течение 5 суток (2).

Все беременные при назначении им фармакопрофилактики гриппа были проинформированы о том, что эти препараты по уровню безопасности относятся к категории «С» (клинические исследования для оценки безопасности применения данных препаратов для беременных и кормящих женщин не были проведены).

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности фармакопрофилактики гриппа у беременных в период пандемии гриппа-2009 в г. Чите.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

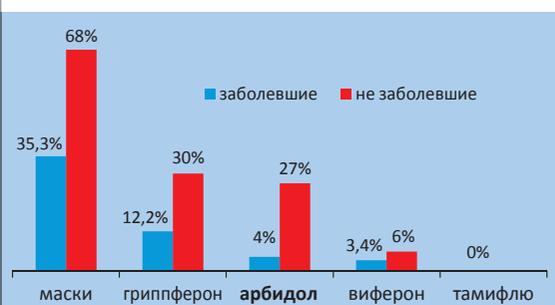
Проведены интервьюирование по специально разработанной анкете и анализ медицинской документации 682 беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях г. Читы и перенесших грипп в период пандемии осенью 2009 г. У 95 человек грипп А(H1N1) был подтвержден вирусологически, у 587 женщин вирусологические исследования не проводились. При этом все заболевшие имели сходные симптомы и клинические проявления и не выезжали за пределы Забайкальского края в доэпидемический период и в период эпидемии, что, согласно рекомендациям главного санитарного врача России Г.А. Онищенко, послужило основанием для постановки им всем диагноза «Пандемический грипп». Контрольную группу составили 400 беременных, состоявших под наблюдением в женских консультациях г. Читы, сопоставимых по паритету и возрасту, не болевших пандемическим гриппом и отобранных сплошным методом.

Оценка межгрупповых различий по количественным, нормально распределенным показателям, проводилась с помощью параметрического критерия Стьюдента. Для сравнения групп по качественным бинарным признакам использовались крите-





**Рисунок 2. Факторы риска заболеваемости гриппом беременных**



**Рисунок 3. Виды профилактики гриппа у беременных**

рий  $\chi^2$ , двусторонний точный метод Фишера и t-критерий. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез оценивали с помощью t-test, считая статистически достоверными значения «р» менее или равными 0,05.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст беременных, заболевших пандемическим гриппом, колебался от 18 до 37 лет, при этом средний возраст составил  $25,5 \pm$

3,4 года (в контрольной группе  $25,4 \pm 4,8$  лет,  $M \pm m$ ,  $p > 0,05$ ). В условиях эпидемии гриппа А(Н1N1)09 и сезонного гриппа в Забайкалье наибольшее число беременных заболели в III триместре гестации, что совпадает с информацией Всемирной организации здравоохранения и данными CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (4, 5, 6). Так, удельный вес заболевших гриппом женщин в I триместре гестации составил 7,3% (50/682), во II триместре – 40,8% (278/682), в III триместре – 51,9% (354/682).

Факты повышенной заболеваемости гриппом беременных, находящихся в III триместре гестации, обусловлены, во-первых, тем, что по мере прогрессирования беременности усиливается физиологическая иммуносупрессия организма матери, направленная на сохранение и развитие аллоантигенного плода. Во-вторых, в динамике беременности увеличивается степень выраженности анатомо-функциональных изменений в органах респираторной системы: уменьшается общий объем легких и их дыхательная экскурсия, повышается уровень стояния диафрагмы, что приводит к увеличению частоты дыханий на 10% и углублению реберно-диафрагмального синуса, при этом общая потребность организма в кислороде увеличивается на 20% (1).

При анализе факторов риска заболеваемости беременных гриппом установлено, что ежегодно острые респираторные заболе-

вания имели 69,90% (472/682) заболевших женщин (в контроле – 6%,  $p\chi^2 < 0,001$ ). Из экстрагенитальной патологии у заболевших гриппом в 19,9% (136/682) регистрировались заболевания органов дыхания и в 19,9% (136/682) – болезни сердечно-сосудистой системы (136/682), в контрольной группе – по 3% (12/400,  $p\chi^2 < 0,05$ ). Инфекции, передаваемые половым путем, в анамнезе были у 12,6% (86/682) заболевших гриппом и у 4% (16/400) – в контроле ( $p\chi^2 < 0,05$ ). Курили 32,9% (325/682) женщин основной группы и 6% (24/400) – в контрольной ( $p\chi^2 < 0,01$ ) (рисунок 2).

При оценке типов конституции женщин выявлено, что нормальный индекс массы тела (ИМТ) до беременности имели 42,9% (292/682) заболевших (в контроле – 78%,  $p\chi^2 < 0,05$ ), низкий ИМТ ( $< 18$ ) – 32,9% (225/682) женщин (в контроле – 14%,  $p\chi^2 < 0,05$ ), повышенный ИМТ ( $> 25$ ) – 24,2% (165/682) (в – контроле 8%,  $p\chi^2 < 0,05$ ).

Профилактику гриппа проводили 47,5% (324/682) заболевших беременных (в контроле – 68%,  $p\chi^2 < 0,05$ ), не проводили – 52,5% (358/682) женщин (в – контроле 32%,  $p\chi^2 < 0,05$ ). С профилактической целью носили маски – 35,3% (241/682) женщин, из них маски использовали регулярно 1,7% (4/241), относительно регулярно – 70,1% (169/271), нерегулярно – 28,2% (68/241). В контрольной группе защищались масками 68% (272/400) ( $p\chi^2 < 0,01$ ), из них маски использовали регулярно 20,5% (24/400) ( $p\chi^2 < 0,001$ ), относительно регулярно – 73,5% (294/400,  $p\chi^2 > 0,05$ ), нерегулярно – 6% (68/241,  $p\chi^2 < 0,05$ ).

С целью профилактики гриппа из числа заболевших беременных использовали препарат Арбидол по 200 мг два раза в неделю в течение 3 недель – 4,4% (30/682), в контрольной группе – 27,0% (108/400) ( $p\chi^2 < 0,01$ ). Назальными каплями Гриппферон в период пандемии гриппа-2009

**Арбидол применяют для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ. Препарат действует на ранних стадиях вирусной репродукции; ингибирует репродукцию основных антигенных подтипов (H1N1, H2N2, H3N2), а также ремантадинрезистентных вирусов гриппа А человека, вирусов гриппа А птиц H5 и H9, вирусов гриппа В и С, аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, ротавирусов, парагриппа, коронавируса. Препарат обладает широким спектром противовирусной активности.**

пользовались 12,2% (83/682) переболевших гриппом беременных и 30,0% (120/400) – в группе сравнения ( $p\chi^2 < 0,05$ ). Виферон в виде ректальных свечей в суточной дозе 300000 МЕ в течение 5 суток применяли 3,4% (23/682) заболевших впоследствии гриппом беременных и 6,0% (24/400) – в контроле ( $p\chi^2 > 0,05$ ). Заметим, что, несмотря на определенную панику среди населения, и особенно среди беременных в период пандемии-2009 г. в г. Чите, ни одна из беременных с целью профилактики гриппа не применяла тамифлю (рисунок 3).

К пику эпидемического подъема заболеваемости были прекращены посещения беременными женских консультаций города Читы (3). Ежедневно по специально разработанному опроснику участковые акушеры-гинекологи и акушерки проводили мониторинг состояния беременных по мобильной и стационарной телефонной связи. По данным нашего исследования, информацию о профилактике и лечении гриппа в условиях пандемии 68,5% (467/682) беременных получили от врачей амбулаторного звена, 28,5% (194/682) – из Интернета и средств массовой информации, 3% (21/682) – от родственников и друзей. Все включенные в исследование беременные были проинформированы врачами и акушерками женских консультаций о симптомах пандемического гриппа-2009, необходимости своевременного обращения за медицинской помощью и приеме препарата тамифлю при первых клинических симптомах заболевания. Это привело к тому, что 76,1% заболевших беременных города Читы обратились за ме-

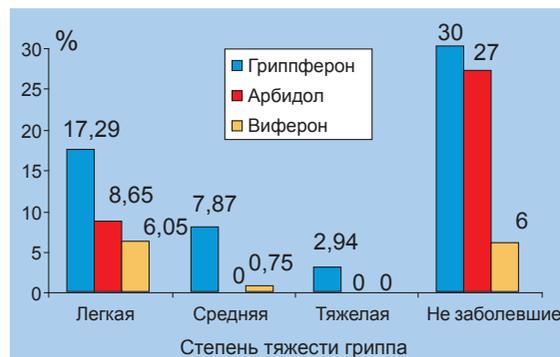
дицинской помощью в первые сутки от появления начальных симптомов заболевания и своевременно начали прием препарата Тамифлю (осельтамивир).

Фармакологическая профилактика гриппа препаратами Арбидол и Гриппферон, а также своевременно начатое лечение препаратом Тамифлю обусловили более легкое течение инфекционного процесса. Так, из числа заболевших в городе Чите пандемический грипп-2009 легкой степени перенесли 50,88% (347/682) беременных, средней степени тяжести – 39,14% (267/682), тяжелой степени – 9,98% (68/682). Летальных исходов от гриппа у беременных, проживающих на территории города Читы, не было.

Из числа заболевших гриппом в легкой форме защищались от инфицирования масками 40,35% (140/347), в среднетяжелой форме – 37,08% (99/267, ( $p\chi^2 > 0,05$ ), в тяжелой форме – 2,94% (2/68, все  $p\chi^2 < 0,05$ ). При оценке зависимости вида профилактики гриппа и его степени тяжести установлено, что беременные, применявшие препараты Гриппферон, Арбидол и Виферон чаще болели гриппом в легкой форме (рисунок 4).

Так, все беременные, применявшие с профилактической целью Арбидол, переболели гриппом в легкой форме 8,65% (30/347). В группах со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа ни одна беременная не применяла фармакопрофилактику Арбидолом (все  $p\chi^2 = 0,000$ ).

С целью профилактики Гриппферон использовали 17,29% (60/347) беременных, заболевших впоследствии легкой формой гриппа, 7,84% (21/267,



**Рисунок 4. Степень тяжести гриппа у беременных в зависимости от вида фармакопрофилактики**

$p\chi^2 < 0,05$ ) – со среднетяжелыми формами и 2,94% (2/68) – с тяжелым течением гриппа ( $p\chi^2 < 0,05$ ).

Виферон в суппозиториях применяли 6,05% (21/347) беременных с развившимися легкими формами гриппа, 0,75% (2/267) – со среднетяжелым течением заболевания ( $p\chi^2 < 0,05$ ) и не использовали ни в одном случае пациентки, заболевшие гриппом в тяжелой форме (все  $p\chi^2 = 0,000$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фармакологическая профилактика пандемического гриппа-2009 препаратом Арбидол и назальными каплями Гриппферон снижали заболеваемость беременных в очаге пандемии и обуславливают более благоприятное течение инфекционного процесса и беременности. Своевременно начатое лечение гриппа препаратом тамифлю обусловило более легкое клиническое течение пандемического гриппа-2009 у беременных города Читы и отсутствие летальных исходов.

## Литература

1. Акушерство: национальное руководство. М., 2007. 1200 с.
2. Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных / Белокрыницкая Т.Е., Ларева Н.В., Пархоменко Ю.В., Шаповалов К.Г., Лига В.Ф., Хавень Т.В., Юркова Т.С., Орлова М.В. Чита: ИИЦ ЧГМА, 2009. 20 с.
3. Распоряжение Министерства здравоохранения Забайкальского края от 27.10.09 № 968 «О профилактике гриппа среди беременных женщин». 2 с.
4. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians. June 30, 2009. URL [http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician\\_pregnant\\_guidance.htm](http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant_guidance.htm) (дата обращения: 24.11.2009).
5. CDC. Updated Interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. October 23, 2009. URL [http://www.flu.gov/professional/hospital/pregnant\\_antiviral\\_message.htm](http://www.flu.gov/professional/hospital/pregnant_antiviral_message.htm) (дата обращения: 24.11.2009).
6. World Health Organization. Managing complications in pregnancy and childbirth. A guide for midwives and doctors. Geneva, WHO, 2009. URL [http://www.who.int/making\\_pregnancy\\_safer/documents/9241545879/en/index.html](http://www.who.int/making_pregnancy_safer/documents/9241545879/en/index.html) (дата обращения: 13.11.2009).