

## ОСЛОЖНЕННЫЕ ФОРМЫ ГРИППА А/Н1N1(2009) У БЕРЕМЕННЫХ

Т.Е. Белокриницкая, К.Г. Шаповалов, А.Ю. Трубицына, Е.Н. Романова, Д.А. Тарбаева

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, 672000 Чита, ул. Горького, 39а, Россия

С целью комплексной оценки течения осложненных форм гриппа и ассоциированных с ним пневмоний с учетом факторов риска и принятых мер профилактики в пандемию гриппа А/Н1N1(2009) проведен проспективный и ретроспективный анализ 120 случаев заболеваемости беременных гриппом А/Н1N1(2009), осложненным пневмониями. Группы сравнения составили 100 беременных с неосложненным гриппом и 100 беременных, не заболевших гриппом в период эпидемии. У беременных в 2,5 раза выше риск тяжелого течения заболевания, а вероятность летального исхода в 2,4 раза превышает таковую в общей популяции. Наибольшее число женщин заболели пневмонией в III триместре гестации. Факторами риска осложненных форм гриппа у беременных были курение, ожирение, фоновые заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, инфекции, передающиеся половым путем. Комплексная профилактика снижает вероятность заражения пандемическим гриппом в 5,6–7 раз. Тяжелые формы заболевания были обусловлены выраженными симптомами интоксикации и присоединением пневмонии. Клиническое течение летальных случаев заболевания характеризовалось развитием тяжелой пневмонии с субтотальным поражением легких, быстрым прогрессированием острого респираторного дистресс-синдрома и развитием полиорганной недостаточности.

**Ключевые слова:** грипп А/Н1N1(2009); пневмония; беременность; острый респираторный дистресс-синдром.

### COMPLICATED FORM OF A/H1N1 (2009) INFLUENZA IN PREGNANT WOMEN

T.E. Belokrinitskaya, K.G. Shapovalov, A.Yu. Trubitsina, E.N. Romanova, D.A. Tarbaeva

Chita State Medical Academy

We undertook prospective and retrospective analysis of 120 cases of A/H1N1 (2009) influenza complicated by pneumonia in pregnant women with the purpose of comprehensive assessment of these conditions taking into account relevant risk factors and preventive measures. Control groups were comprised of 100 pregnant women with uncomplicated influenza and 100 ones who did not fall ill during flu pandemic. The risk of severe disease and probability of its fatal outcome in pregnant women were 2.5 and 2.4 times those in the general population. Most women developed pneumonia in the 3d trimester. Risk factors of flu complications included smoking, obesity, underlying respiratory and cardiovascular diseases, sexually transmitted infections. Combined prophylaxis reduced probability of pandemic influenza in pregnant women by 5.6-7 times. Severe forms of the disease were due to manifest symptoms of intoxication and concomitant pneumonia. The clinical picture of lethal cases was characterized by severe pneumonia with subtotal lung involvement, rapid progress of acute respiratory distress syndrome, and development of polyorgan insufficiency.

**Key words:** A/H1N1 (2009) influenza; pneumonia pregnancy; acute respiratory distress syndrome.

Пандемия гриппа А/Н1N1, начавшаяся в начале нашего столетия, с молниеносной быстротой охватила все континенты земного шара [1–5]. Известно, что риск тяжелого течения пандемического гриппа А/Н1N1 при беременности повышается в 13 раз [6]. Забайкальский край стал одним из первых регионов на территории Российской Федерации, где осенью 2009 г. возникла эпидемия свиного и сезонного гриппа, продлившаяся 12 нед — с 05.10. по 31.12.2009 г. По данным управления Роспотребнадзора Забайкальского края, за этот период переболело гриппом 28% беременных (2394/8570) из числа состоявших на диспансерном учете в лечебных учреждениях Забайкалья. Эта величина существенно превысила аналогичный показатель в общей популяции жителей Забайкальского края — 11,5% (128 463/1 117 308;  $p\chi^2 = 0,001$ ) [7]. У 9,4% (225/2394) беременных инфекционное заболевание осложнилось вирусно-бактериальными пневмониями, что в 2,5 раза чаще превышало аналогичный показатель в популяции — 3,8% (4881/128 463,  $p\chi^2 < 0,05$ ). Из числа пациенток с пандемическим гриппом, осложненным пневмониями, 8,89% (20/225) находились в крайне тяжелом состоянии, 91,11% (205/225) — в тяжелом [8].

Цель исследования — дать комплексную оценку течения осложненных форм гриппа и ассоциированных с ним пневмоний с учетом факторов риска и принятых мер профилактики в пандемию гриппа А/Н1N1(2009).

### Материал и методы

Для проведения когортного проспективного и ретроспективного исследования случай — контроль

сформировали две группы — основную и контрольную. В основную группу отбирали женщин, находившихся на лечении в ГУЗ Краевая клиническая больница Читы и Краевом перинатальном центре Читы в ноябре—декабре 2009 г. с клинически верифицированным диагнозом «пандемический грипп А/Н1N1(2009)». Их разделили на две группы: 1-ю составили 120 больных с тяжелым течением гриппа, осложненным пневмонией (диагноз пневмонии был подтвержден данными анамнеза, клинической картины, результатами исследований рентгенологических и лабораторными методами), 2-ю — 100 больных пандемическим гриппом средней степени тяжести.

Контрольная группа создавалась путем случайного отбора среди женщин, проживающих в Чите, т. е. находившихся в очаге пандемического гриппа, но не заболевших, была сопоставима с основной группой.

В дальнейшем в всех группах ретроспективно определяли частоту воздействия изучаемых факторов. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости ( $p$ ), при этом критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05. Относительный риск воздействия оценивали по отношению шансов (ОШ). ОШ, равное единице, означало отсутствие риска. При ОШ > 1 имеется повышенный риск, а ОШ < 1 указывало на пониженный риск. Для проверки статистических гипотез о различиях абсолютных и относительных частот, долей и отношений в двух независимых выборках использовался критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) с поправкой Йетса. До-

Таблица 1. *Отношение шансов тяжелой и среднетяжелой форм гриппа А/Н1N1(2009) по триместрам гестации*

Группа больных	I триместр	II триместр	III триместр	ОШ1	ОШ2	ОШ3
1-я — тяжелый грипп	9/7,5	45/37,5	66/55	15 (14,9—15,1)	7,5 (7,4—7,6)	2 (1,9—2,2)
2-я — среднетяжелый грипп	8/8	50/50	42/42	8,7 (8,6—8,8)	23,5 (12,4—12,6)	0,7 (0,6—0,8)

Примечание. ОШ1 — отношение шансов между III и I триместрами, ОШ2 — между II и I триместрами, ОШ3 — между III и II триместрами. В скобках 95% ДИ. Здесь и в табл. 2, 3 в числителе косой дроби абсолютное число, в знаменателе — процент.

верительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности  $P = 95\%$  [9].

### Результаты и обсуждение

Средний возраст беременных, заболевших вирусно-бактериальной пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1(2009), составил 23,4 (95% ДИ 16,5—34,4) года и был сопоставим с таковым группы больных с неосложненным течением гриппа и контрольной группы: 25,9 (95% ДИ 17,9—32,1) и 25,45 (95% ДИ 17,1—33,2) года.

В эпидемию гриппа А/Н1N1(2009) в Забайкалье наибольшее число беременных заболели пневмонией в III триместре гестации. Так, доля женщин, заболевших тяжелыми осложненными формами гриппа в эти сроки, составила 55%, больных неосложненным гриппом — 42% ( $p\chi^2 = 0,05$ ). В I и II триместрах число беременных с осложненными и неосложненными формами гриппа практически не различалось (табл. 1).

Известно, что риск развития тяжелых осложнений гриппа увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации. Шанс заболеть тяжелой формой гриппа в III триместре по сравнению с I возрастал в 15 раз, вдвое меньше оказалось ОШ между II и I триместрами (7,5), и риск развития осложнений в III триместре по сравнению с таковым во II увеличивался в 2 раза. Несколько иной была ситуация с неосложненным гриппом, поскольку большая часть женщин заболела во II триместре, что превышало частоту в I триместре в 12,5 раза, а в III — в 8,7 раза (см. табл. 1).

Профилактику гриппа, согласно утвержденному на период эпидемии региональному клиническому протоколу [10], проводили 39,2% (47/120) заболевших гриппозной пневмонией и 43% (43/100,  $p\chi^2 > 0,05$ ) заболевших неосложненными формами гриппа, что значительно меньше, чем в контроле, — 81% (81/100,  $p\chi^2_{1-2} < 0,01$ ) (рис. 1). При вычислении ОШ вероятность заболеть тяжелой формой гриппа при отсутствии профилактики увеличивается в 7 раз (ОШ = 7; 95% ДИ 6,9—7,1), среднетяжелым гриппом — в 5,6 раза (ОШ =

5,6; 95% ДИ 5,5—5,7) по сравнению с теми, кто использовал превентивные меры (рис. 2). С профилактической целью носили маски: в 1-й группе 35,8% (43/120) и во 2-й группе 39% (39/100,  $p\chi^2 > 0,05$ ), в контрольной 75% (75/100,  $p\chi^2_{1-2} < 0,01$ ). Назальные капли гриппферона (капли в нос 10 000 МЕ/мл, регистрационный номер — РN000089/01-050111; по 3 капли в каждый носовой ход 5—6 раз в день в течение 14 дней) использовали в 1-й и 2-й группах по 19% (23/120 и 19/100) женщин, в контроле — 38% (38/100,  $p\chi^2_{1-2} < 0,01$ ). Арбидол (регистрационный номер — РN003610/01-100507; по 200 мг 1 раз в день в течение 10—14 дней) в профилактических целях применяли 33% (33/100) незаболевших женщин, 0,8% (1/120,  $p\chi^2 < 0,001$ ) с пневмонией и не использовали в группе перенесших среднетяжелый грипп (0/100,  $p\chi^2 = 0,00$ ). Виферон (регистрационный номер — РN 000017/01; суппозитории ректальные 150 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней) использовали около 13% заболевших в 1-й и 2-й группах (16/120 и 13/100) и 16% (16/100) здоровых беременных (все  $p\chi^2 > 0,05$ ) (рис. 3). Следует особо отметить, что в группах женщин, перенесших грипп, арбидол и виферон применялись в дозах, ниже предписанных в клиническом протоколе.

Одним из значимых факторов риска развития тяжелых форм гриппа в популяции является избыточная масса тела, способствующая альвеолярной гиповентиляции. При оценке типов конституции выявлено, что почти каждая вторая женщина с осложненным гриппом имела ИМТ > 25 (57/120), тогда как в группе с неосложненным гриппом и контрольной — соответственно 31 и 27 из 100. Таким образом, вероятность развития пневмонии, ассоциированной с гриппом А/Н1N1(2009), увеличивается в 2—2,5 раза при наличии избыточной массы тела и ожирения (табл. 2).

Учитывая высокую тропность вируса гриппа к эпителию респираторного тракта, имеющиеся заболевания органов дыхательной системы повышают риск тяжелого течения в 5,4 раза, среднетяжелого в 4 раза (см. табл. 2).

К факторам риска нами отнесены и заболевания сердечно-сосудистой системы, поскольку их наличие уве-

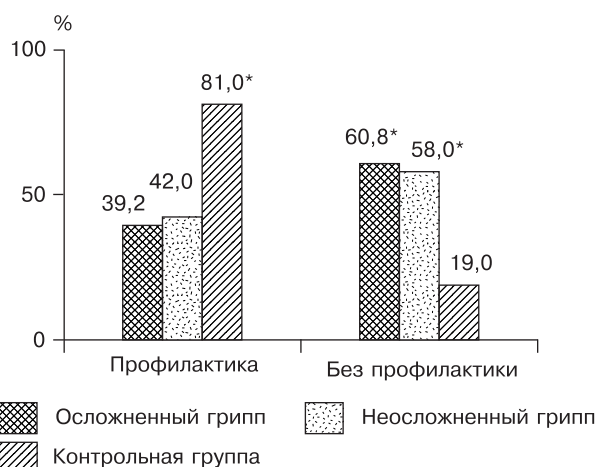


Рис. 1. *Использование мер профилактики у беременных.* Здесь и на рис. 2: \* — различия статистически достоверны ( $p\chi^2 < 0,05$ ).

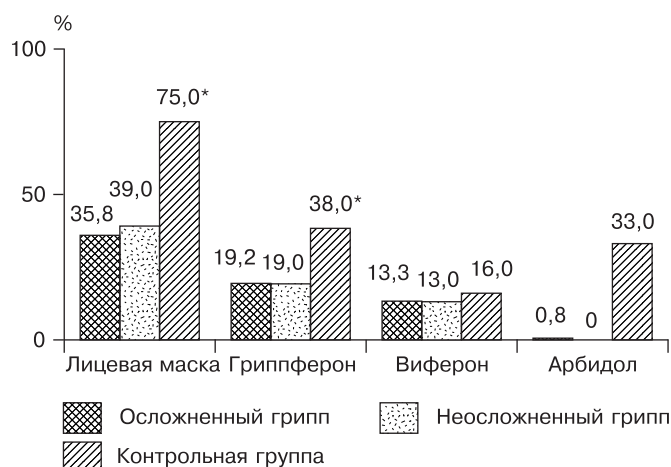


Рис. 2. *Виды профилактики пандемического гриппа у беременных.*

Таблица 2. Факторы риска заболеваемости гриппом А/Н1N1(2009) у беременных

Нозология	1-я группа; n = 120	2-я группа; n = 100	Контрольная группа; n = 100	ОШ1	ОШ2	ОШ3
Ожирение	57/47,5	31/31	27/27	2,5 (2,3—2,6)	1,2 (1,1—1,3)	2 (1,9—,1)
Заболевания дыхательной системы	26/21,7	17/17	5/5	5,4 (5,3—5,5)	4 (3,9—4,1)	1,3 (1,2—1,4)
Заболевания сердечно-сосудистой системы	23/19,2	8/8	7/7	2,8 (2,7—2,9)	1 (0,9—1,1)	2,5 (2,4—2,6)
Курение	71/59,2	26/26	24/24	4,6 (4,5—4,7)	1 (0,9—1,1)	4,1 (4—4,2)
ИППП (уреаплазмоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, трихомониаз, сифилис)	20/16,7	17/17	3/3	6,6 (6,5—6,7)	6,6 (6,5—6,7)	1 (0,9—1,1)

Примечание. ОШ1 — отношение шансов между 1-й и контрольной (К) группами, ОШ2 — между 2-й и К, ОШ3 — между 1-й и 2-й группами. В скобках 95% ДИ.

личивало шансы развития осложненного гриппа в 2,8 раза, причем у женщин с тяжелым течением в 2,5 раза чаще встречалась данная патология, чем у беременных с неосложненным гриппом.

При анализе вредных привычек выяснено, что большинство женщин с вирусно-бактериальной пневмонией, ассоциированной с гриппом, курили — 59,2% (71/100), в группе со среднетяжелым течением и контрольной процент курящих был значительно меньше — соответственно 26 и 24. Таким образом, курящие беременные подвергаются риску развития тяжелого гриппа в 4,6 раза больше, чем некурящие.

При изучении гинекологического анамнеза замечено, что инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), такие как уреаплазмоз, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, трихомониаз и сифилис, повышают вероятность и осложненного, и неосложненного гриппа в 6,6 раза. Наряду с физиологической иммуносупрессией, развивающейся во время беременности, наличие хронической ИППП создает иммунокомпрометированность данных лиц (см. табл. 2).

Заболевание гриппом более чем в 85% случаев в 1-й (103/120) и 2-й (86/100) группах возникло остро и развивалось стремительно. Лихорадка до 38—39°C в 2,8 раза чаще отмечена при тяжелом гриппе, так же как гипертермия более 39°C (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,34—1,66), чем при среднетяжелом (табл. 3). Однако отсутствие температурной реакции свидетельствовало в пользу неосложненного гриппа. При гриппе, осложнившимся пнев-

монией, вероятность миалгии и озноба при повышении температуры в 2,3—3,3 раза превышала шансы появления данных симптомов при его неосложненном течении. В то же время катаральные симптомы преобладали в группе со среднетяжелым гриппом. Вероятность появления кашля была выше в 3,9 раза при тяжелом гриппе, чем при среднетяжелом. Что касается характера данного симптома, то сухой непродуктивный кашель свидетельствовал в 4,9 раза больше в пользу осложненного гриппа (ОШ 4,6; 95% ДИ 4,5—4,7), чем малопродуктивный (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,2—0,4). Одними из характерных симптомов гриппа А/Н1N1(2009) являлись тошнота и рвота, вероятность их возникновения была одинаковой в обеих группах. Вероятность диареи была в 3,4 раза выше при осложненных формах гриппа, чем при неосложненных (см. табл. 3).

Пневмония диагностирована в среднем на 5(4,9)-е сутки (95% ДИ 4,5—5,3) от начала заболевания пандемическим гриппом и в 85% (102/120) случаев сопровождалась одышкой и болью в грудной клетке, связанной с актом дыхания. В группе среднетяжелого течения гриппа жалобы на одышку не отмечались (0/100,  $p\chi^2 = 0,000$ ). Одышка в покое или при небольшой физической нагрузке у больных с гриппозными пневмониями в 1,8 раза чаще регистрировалась в III триместре гестации — 98,5% (65/66,  $p\chi^2_{3-2} = 0,000$ ) по сравнению с I — 55,6% (5/9,  $p\chi^2_{3-1} = 0,000$ ) и II триместрами — 71,1% (32/45,  $p\chi^2_{1-2} = 0,359$ ).

Выявляемые при рентгенографическом исследовании изменения в легких носили однотипный характер:

Таблица 3. Симптомы гриппа у беременных

Симптомы гриппа	Тяжелый грипп; n=120	Среднетяжелый грипп; n=100	ОШ	95% ДИ
Лихорадка до 39°C	109/90	78/78	2,8	2,7—2,9
Лихорадка больше 39°C	7/5,9	4/4	1,5	1,34—1,66
Отсутствие температурной реакции (лихорадки)	4/3,3	18/18	0,15	0,01—0,29
Озноб	33/27,5	9/9	3,3	3,2—3,4
Миалгия	50/42	23/23	2,4	2,33—2,47
Головная боль	50/42	29/29	1,8	1,7—1,9
Катаральные симптомы	67/56	84/84	0,2	0,12—0,28
Кашель	111/92,6	76/76	3,9	3,8—4
В том числе:				
сухой непродуктивный	97/81	49/49	4,6	4,5—4,7
со скудной мокротой	14/11,6	27/27	0,3	0,2—0,4
Тошнота, рвота	16/13,4	11/11	1,25	0,45—2,05
Диарея	18/15	5/5	3,4	3,27—3,53

сливные инфильтративные изменения, усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких. Правостороннюю пневмонию с поражением одной или двух долей диагностировали у 44,2% (53/120) пациентов, левостороннюю нижнедолевую — у 19,2% (23/120). В 30% (36/120) случаев поражение легочной ткани носило двусторонний характер, в 6,67% (8/120) выявлена субтотальная пневмония.

Стремительное ухудшение состояния отмечено у 20 беременных, госпитализированных в реанимационное отделение. Заболевание в описываемых случаях начиналось остро, с повышения температуры тела до 39—40°C, озноба, миалгии, головной боли, рвоты, сухого приступообразного кашля. Синдром интоксикации характеризовался своими крайними проявлениями, такими как менингеальные симптомы, возбуждение, судороги, сонливость, спутанное сознание. По мере прогрессирования поражения легочной ткани явления дыхательной недостаточности нарастали: усиление одышки, цианоз кожи и слизистых оболочек, падение сатурации кислорода при пульсоксиметрии < 90%. При крайне тяжелом течении пневмонии развивались как легочные, так и внелегочные осложнения. В 7,5% (9/120) случаев на фоне гриппа А/Н1N1(2009) развился острый респираторный дистресс-синдром. Септический шок осложнил течение пневмоний в 4,2% (5/120) наблюдений. В 16,7% (20/120) случаев имел место геморрагический синдром, который проявлялся кровохарканьем, легочными и носовыми кровотечениями, геморагиями на коже. В 2,5% (3/120) случаев у женщин диагностирован миокардит.

Клинико-рентгенологическое улучшение отмечалось в среднем на 17(17,03)-е сутки (95% ДИ 16,2—17,9) от момента диагностирования пневмонии. При заключительном рентгенологическом исследовании постпневмонические изменения регистрировались у 8,5% (10/117) больных в виде диффузного пневмосклероза.

Несмотря на интенсивную терапию в условиях реанимационного отделения, три женщины умерли (3/120) на сроках гестации 24-25 (1/3) и 31—32 (2/3) нед. Они были в возрасте 22, 24 и 28 лет. В данных случаях отмечено отсутствие профилактики гриппа, в том числе вакцинации, поздняя обращаемость за медицинской помощью и соответственно запоздалое начало этиотропной терапии [4, 5, 10]. У умерших беременных грипп А/Н1N1(2009) верифицирован вирусологически прижизненно и после исследования секционного материала. Во всех случаях морфологически верифицирована вирусно-бактериальная пневмония. При постмортальных бактериологических

исследованиях с целью идентификации этиологического фактора бактериальной пневмонии выявлены *Staphylococcus aureus* (2/3) и *Streptococcus pneumoniae* (1/3) [11]. Все умершие от пандемического гриппа беременные курили (3/3), имели ожирение II—III степени (3/3), патологию щитовидной железы (нетоксический коллоидный зоб; 2/3), заболевания почек (субтотальный нефросклероз, в анамнезе — эклампсия, солитарная киста почки; 2/3). Во всех летальных случаях отмечено сочетание нескольких факторов риска (ожирение, патология почек и щитовидной железы) и непосредственной причиной смерти явился инфекционно-токсический шок с гиалиновой пневмопатией. В целом летальность от гриппа среди беременных была в 2,4 раза выше, чем в общей популяции: соответственно 0,12 и 0,05% от числа заболевших [7, 8].

## Выводы

1. Беременные женщины II—III триместра являются наиболее уязвимой категорией в отношении заболевания гриппом А/Н1N1(2009). Вероятность тяжелого течения гриппа у беременных существенно превышает таковую в общей популяции, так же как и летальность.

2. Факторами риска развития тяжелых форм гриппа у беременных послужили курение, ожирение, патология дыхательной и сердечно-сосудистой систем, наличие инфекций, передающихся половым путем, в анамнезе. Шансы заболеть тяжелой формой гриппа при отсутствии профилактики увеличиваются в 7 раз, среднетяжелым гриппом — в 5,6 раза по сравнению с теми, кто использовал превентивные меры, такие как соблюдение масочного режима, профилактический прием гриппферона, арбидола.

3. Клиническими проявлениями пандемического гриппа, осложненного пневмонией, у беременных были выраженная температурная реакция, миалгия, сухой приступообразный кашель в сочетании с одышкой в покое или при умеренной физической нагрузке. Поражение легочной ткани при гриппе в основном носило полисегментарный характер с правосторонней и двусторонней локализацией и сопровождалось длительным сохранением рентгенологических изменений с формированием у 8,5% женщин диффузного пневмосклероза.

4. В случаях материнской смертности при гриппе А/Н1N1(2009) отмечено отсутствие фармакологической профилактики, позднее обращение за медицинской помощью и соответственно позднее начало этиотропной терапии, ассоциация с курением, наличие ожирения, заболеваний щитовидной железы и почек.

## Сведения об авторах:

**ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия**

*Кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета*

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой, e-mail: tanbell24@mail.ru

Трубицына Анна Юрьевна — аспирант кафедры.

Тарбаева Долгорма Александровна — канд. мед. наук, ассистент кафедры.

*Кафедра анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии*

Шаповалов Константин Геннадьевич — д-р мед. наук, зав. кафедрой.

*Кафедра поликлинической терапии*

Романова Елена Николаевна — доцент кафедры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Al Hajjar S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century. *Ann. Saudi Med.* 2010; 30(1): 1—10.
2. Elliott E.J. Pregnancy and pandemic Flu. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50(5): 691—2.
3. Louie J.K., Acosta M., Jamieson D.J., Honein M.A. Sever 2009 A (H1N1) influenza in pregnant and postpartum women in California. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(1): 27—35.
4. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for

influenza A(H1N1). [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR\\_SwineH1Assay-2009\\_20090430.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf). (Дата обращения 15 июня 2009).

5. 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).
6. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *Br. Med. J.* 2010; 340: 1279.

7. Лапа С.Э., Родина Н.Н., Скрипченко Е.М., Дорожкова А.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по гриппу А(Н1N1)09 в Забайкальском крае в 2009—2010 годах. В кн.: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А Н1/Н1». Чита; 2010: 152—4.
8. Трубицына А.Ю., Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Хавень Т.В. и др. Грипп А(Н1N1), осложненный пневмонией, и беременность. В кн.: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А Н1/Н1». Чита; 2010: 43—5.
9. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине: Ан-

нотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.; 2011.

10. Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных, утвержденный 06.11.09 МЗ Забайкальского края / Белокриницкая Т.Е., Ларева Н.В., Пархоменко Ю.В., Шаповалов К.Г. и др. Чита: ИИЦ ЧГМА; 2009.
11. Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е. Анализ случаев материнской смертности при патогенном гриппе А (Н1N1). В кн.: Материалы Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием «Итоги эпидемии гриппа А Н1/Н1». Чита; 2010: 48—50.

Поступила 14.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.633:577.175.32]-055.2-074

## СЕКРЕЦИЯ МЕЛАТОНИНА У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

*К.С. Ермоленко<sup>2</sup>, С.И. Рапопорт<sup>3</sup>, А.В. Соловьева<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8;

<sup>2</sup>ГБУЗ Родильный дом 17, Москва; <sup>3</sup>ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им.И.М. Сеченова», Россия

*Одним из основных факторов, определяющих успех экстракорпорального оплодотворения, является возраст пациентки. Общеизвестен тот факт, что с возрастом уменьшается овариальный резерв женщины, ухудшается качество ооцитов. Вместе с тем в последние годы пристальное внимание исследователей привлекают роль эпифиза и продуцируемого им гормона мелатонина в синхронизации суточных и сезонных биоритмов, в антистрессовой защите, а также его участие в нейроэндокринной регуляции репродуктивной системы. Целью нашей работы явилось изучение уровня мелатонина у женщин старшего репродуктивного возраста с диагностированным бесплодием. У всех женщин определяли уровень в крови половых гормонов (антимюллерова гормона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона), концентрации метаболита мелатонина — мелатонина сульфата — в моче в 8 точках в течение суток методом иммуноферментного анализа. У женщин старшего репродуктивного возраста обнаружено резкое снижение секреции мелатонина, что является отражением расстройства гипоталамо-гипофизарного звена репродуктивной системы. Результаты исследования показывают целесообразность дополнительного назначения экзогенного мелатонина в рамках программ использования вспомогательных репродуктивных технологий для повышения их эффективности в этой возрастной группе.*

*Ключевые слова:* экстракорпоральное оплодотворение; старший репродуктивный возраст; мелатонин.

### MELATONIN SECRETION IN WOMEN OF ADVANCED REPRODUCTIVE AGE

*K.S. Ermolenko<sup>2</sup>, S.I. Rapoport<sup>3</sup>, A.V. Solovieva<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Russian University of People's Friendship; <sup>2</sup>Maternity Hospital No 17; <sup>3</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University

*The patient's age is a key factor determining success of in vitro fertilization. The ovarian reserve and oocyte quality are known to decrease with age. Much attention has been given recently to the role of epiphysis and its hormone, melatonin, in synchronization of daily and seasonal biorhythms in anti-stress protection and neuroregulation of reproductive processes. The aim of our work was to study melatonin levels in infertile women of reproductive age. We also measured sex hormones, anti-Mullerian hormone, FSH, and LH in blood and melatonin sulfate in urine at 8 points (RIA). Women of advanced reproductive age showed markedly reduced melatonin secretion due to functional disorders in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. Results of the study suggest the necessity of prescription of exogenous melatonin to the patients included in assisted reproduction programs for the improvement of their efficacy.*

*Key words:* in vitro fertilization; advanced reproductive age; melatonin.

Актуальность изучения состояния нейрогуморальной регуляции гипоталамо-гипофизарного звена у женщин старшего репродуктивного возраста (36 лет и более) обусловлена увеличением частоты обращений пациенток указанной возрастной группы в клиники вспомогательных репродуктивных технологий. Характерными особенностями этой когорты женщин являются значительное уменьшение овариального резерва и как следствие получение небольшого количества ооцитов в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с инсеминацией (ИКСИ) — ЭКО/ИКСИ. Физиологический процесс

постепенного угасания функции яичников — одно из основных препятствий на пути эффективности программ ЭКО/ИКСИ [1, 2—4]. С возрастом происходит изменение не только количества получаемых яйцеклеток, но и их качества, т. е. увеличение числа дегенеративных ооцитов, анеуплоидия и уменьшение частоты оплодотворения [5—8]. По оценке разных авторов, частота наступления беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста составляет не более 15% [1, 9].

Вместе с тем в последние годы пристальное внимание исследователей привлекают роль эпифиза и продуцируе-