

Т.Е. Белокриницкая
К.Г. Шаповалов



БИБЛИОТЕКА
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА

Грипп и беременность



20 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

**Т.Е. Белокриницкая
К.Г. Шаповалов**



Грипп и беременность



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	5
Введение.....	6
Глава 1. Определение, эпидемиология, этиология, патогенез	7
Эпидемиология	7
Классификация.....	10
Этиология и патогенез.....	10
Эпидемиология гриппа у беременных.....	16
Факторы риска заболеваемости гриппом беременных	18
Глава 2. Клиническая картина гриппа у беременных	22
Глава 3. Течение, исходы беременности и репродуктивные потери при гриппе.....	35
Акушерский и перинатальный риск при гриппе	35
Грипп в I триместре беременности	37
Грипп в II и III триместре беременности	41
Акушерские и перинатальные исходы после перенесенной грипп-ассоциированной пневмонии.....	43
Влияние тяжелых форм гриппа A(H1N1)pdm09 на течение родов и послеродового периода	46
Перинатальные исходы после пандемического гриппа.....	48
Морфологические исследования при гриппе A(H1N1)pdm09	53
Материнская смертность и акушерские случаи с высоким риском летального исхода (near miss) при гриппе A(H1N1)pdm09	59
Глава 4. Диагностика гриппа.....	71
Принципиальный алгоритм диагностики	71
Анамнез	71
Физикальное обследование.....	71
Лабораторные исследования	71
Инструментальные исследования.....	72
Дифференциальная диагностика	72
Показания к консультации других специалистов	72
Определение случая заболевания	74
Диагностика респираторных нарушений	76
Глава 5. Лечение беременных с гриппом.....	79
Основная цель.....	79
Показания к госпитализации	79
Медикаментозная терапия	81

Характеристика этиотропного противовирусного химиопрепарата	81
Противовоспалительная и жаропонижающая терапия	87
Антибактериальная терапия	88
Акушерская тактика при гриппе	90
Оценка эффективности лечения	91
Интенсивная терапия при тяжелых формах	
гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных	91
Вопросы организации медицинской помощи больным с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09	91
Показания к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии	93
Схема интенсивной терапии при тяжелых формах	
гриппа А(Н1N1)pdm09	96
Этиотропная терапия тяжелых форм гриппа А(Н1N1)pdm09	96
Изменения иммунного статуса и микрофлора дыхательных путей при тяжелых формах гриппа А(Н1N1)pdm09	98
Антибактериальная терапия при тяжелых формах гриппа А(Н1N1)pdm09	102
Респираторная терапия	103
Стратегические вопросы респираторной терапии	105
Особенности искусственной вентиляции легких	106
Иммунозаместительная терапия	109
Антикоагулянтная терапия	110
Глава 6. Профилактика гриппа у беременных	112
Организационные мероприятия по оказанию помощи беременным в период эпидемии гриппа А(Н1N1)pdm09 в Забайкальском крае	112
Индивидуальные меры профилактики гриппа (CDC, 2009)	113
Неспецифическая профилактика	113
Специфическая профилактика	118
Способ применения и дозы	122
Информация для пациентки	123
Влияние вакцинации на исходы беременности для матери и плода	123
Приложения	126
Список литературы	130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♦ — торговое наименование лекарственного средства
- ♯ — лекарственное средство не зарегистрировано в РФ
- АД — артериальное давление
- ВПР — врожденные пороки развития
- ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
- ДВС — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДИ — доверительный интервал
- ИВЛ — искусственная вентиляция легких
- ИППП — инфекции, передаваемые половым путем
- ИФН — интерферон
- ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция
- ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИ — острая респираторная инфекция
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ — отношение шансов
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- РНК — рибонуклеиновая кислота
- ТОРИ — тяжелая острая респираторная инфекция
- ЦНС — центральная нервная система
- ЭКГ — электрокардиография
- CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) — Центры по контролю и профилактике заболеваний США
- FiO_2 (*Fraction of Inspired Oxygen*) — фракция кислорода во вдыхаемом воздухе
- IgA, IgG, IgM — иммуноглобулины классов А, G, М
- p_aCO_2 — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
- p_aO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови
- SpO₂ — сатурация кислородом

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на жизнь человека в мире вирусов, пандемия гриппа А(Н1N1)pdm09 стала серьезным испытанием для систем здравоохранения большинства стран мира. Медицинские организации оказались не готовыми к приему значительного количества пациентов с тяжелыми формами респираторной патологии. Врачи не используют активно в повседневной практике медицинскую сортировку. Диагностические возможности приемных отделений не соответствовали потребности максимально быстрого выявления пациентов с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Оснащение многих отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) не позволяло реализовывать различные по инвазивности методы респираторной поддержки большому количеству пациентов. Наличие медицинских специалистов явно не соответствовало масштабу нагрузки в соответствии с количеством заболевших, особенно с тяжелыми формами гриппа.

Повсеместно большинство случаев заболевания пандемическим гриппом А(Н1N1)pdm09 приходилось на молодых людей, а особую актуальность привнесло наличие среди пациентов с тяжелыми формами большого удельного веса беременных.

Оказалось, что беременность усугубляет течение гриппа А(Н1N1)pdm09, потенцирует вероятность летального исхода. Тяжелый инфекционный процесс у беременных в разные периоды гестации определил необходимость экстренной разработки подходов к ведению таких пациентов, решению вопросов сохранения беременности, тактики родоразрешения, респираторной поддержки, анестезиологических пособий и др. Особую ценность представляет полученная информация о влиянии вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 на течение беременности и состояние плода.

По данным управления территориального органа Роспотребнадзора Забайкальского края, в период эпидемии переболело гриппом 27,9% беременных из числа состоявших на диспансерном учете в женских консультациях края. Эта величина существенно превысила аналогичный показатель в общей популяции жителей региона — 11,5%.

Авторы считают крайне важным изложить свой опыт решения целого комплекса проблем, которые возникли при диагностике, курации, интенсивной терапии беременных с гриппом А(Н1N1)pdm09.

Глава 1

Определение, эпидемиология, этиология, патогенез

Грипп (от фр. *grippe* — «инфлюэнца») — острое вирусное заболевание, характеризующееся коротким инкубационным периодом, выраженной общей интоксикацией, катаральными изменениями дыхательных путей и склонностью к бактериальным суперинфекциям.

Эпидемиология

Грипп относится к воздушно-капельным антропонозам и широко распространен во всем мире. Источник инфекции — больной человек в остром периоде заболевания, независимо от того, в какой форме (бессимптомной, легкой, тяжелой) оно протекает. Реже источниками инфицирования выступают реконвалесценты, выделяющие вирус в течение 2 нед от начала заболевания. Животные или птицы также могут заражать людей вирусами гриппа.

Основной путь передачи инфекции — воздушно-капельный, могут быть воздушно-пылевой и контактный (реже). Вирус гриппа достаточно устойчив во внешней среде: сохраняет свои свойства в воздухе помещений в течение 2–9 ч, на бумаге, картоне, тканях — 8–12 ч, на коже рук — 8–15 ч, на металлических предметах и пластмассе — 24–48 ч, на поверхности стекла — до 10 дней. При снижении уровня относительной влажности воздуха период выживания вируса увеличивается, а при повышении температуры воздуха до 32 °С — сокращается до 1 ч.

Ежегодная высокая восприимчивость населения к гриппу определяется способностью вируса к антигенной изменчивости. Наиболее важным в эпидемиологическом аспекте является изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих поверхностные белки вирусов гриппа типов А и В. Вследствие своей изменчивости вирус гриппа способен вызывать эпидемии, которые в странах северного полушария с умеренным климатом обычно возникают в ноябре—марте. Заболевание быстро и легко распространяется в общественных местах и различных учреждениях. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодные эпидемии гриппа сопровождаются развитием примерно 3–5 млн случаев тяжелых форм заболевания и примерно 250–500 тыс. случаев смерти. В межэпидемический период вирус сохраняется в организме человека, определяя спорадическую заболеваемость.

В периоды эпидемий гриппа заболевает свыше 50% всего населения. В XX столетии были зарегистрированы три крупные пандемии гриппа, возникшие в 1918 г. (испанка), 1957–1958 гг. (азиатский грипп) и в 1968 г. (грипп Гонконг). Все три пандемии вызваны подтипами вируса гриппа H1N1, H2N2 и H3N3 соответственно (Матковский В.С., Казанцев А.П., 1987; *Bearman G.M., Shankaran S., Elam K.*, 2010). В 2009 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила первую пандемию гриппа в XXI в., вызванную мексиканским пандемическим подтипом H1N1 вируса гриппа А. Вирус гриппа А(H1N1)09 является квадрилиассортантным, так как включает нуклеотидные последовательности (белки полимеразного комплекса вируса гриппа — PB2, PA; нуклеопротеин — NP; матриксный белок вируса гриппа — M) четырех серотипов вируса гриппа А: вируса гриппа H1N1, циркулирующего у североамериканских и азиатских свиней, североамериканских птиц, и сезонного гриппа, регистрируемого у человека (*Scalera N.M., Mossad S.B.*, 2009). Ранее этот вирус никогда не циркулировал среди людей и не был связан с эпидемиями сезонного гриппа. Этим обусловлена высокая контагиозность вируса гриппа H1N1. Ключевую роль в патогенности вирусов гриппа играют практически все гены и кодирующиеся ими вирусспецифические белки. Это гемагглютинин, нейраминидаза, белки M2, NS-1, PB1-F2. Изменения структуры гемагглютинина составляют основу ускользания вирусов гриппа от специфического иммунного ответа. Неструктурный белок NS-1 локализуется в ядре, контролирует вирусные матричные рибонуклеиновые кислоты (РНК), антагонист интерферона (ИФН) 1-го типа. PB1-F2 (виropорин) индуцирует апоптоз. Перечисленные свойства позволяют отнести вирус к факторам патогенности 5–6 (Киселев О.И., 2008).

Наибольшая антигенная изменчивость наблюдается у вируса гриппа серотипа А, наименьшая — у серотипа В, серотип С антигенно стабилен (Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В., 2007; Клобухина Л.В., Львов Д.К., Бурцева Е.И., 2008; *Centers for Disease Control and Prevention, Prevention and control of Influenza*, 1997).

Согласно информации ВОЗ (2009) и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (*Centers for Disease Control and Prevention — CDC*, 2009), к группам повышенного риска тяжелого течения сезонного и пандемического гриппа относятся:

- беременные;
- дети младше 5 лет;
- дети и подростки (младше 18 лет), в течение долгого времени принимающие аспирин и подверженные риску возникновения синдрома Рея после инфицирования вирусом гриппа;
- лица в возрасте 65 лет и старше;
- взрослые и дети с легочными нарушениями, включая астму, сердечно-сосудистыми, печеночными, гематологическими, неврологическими, нервно-мышечными или метаболическими нарушениями, например диабетом;
- взрослые и дети с иммуносупрессией (включая иммуносупрессию, вызванную медицинскими препаратами или вирусом иммунодефицита человека);
- лица, проживающие в домах престарелых и других учреждениях постоянного ухода.

Коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (1992) нозологические формы гриппа входят в раздел «Болезни органов дыхания», рубрику «Грипп и пневмония» (J10–J18) (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Классификация гриппа в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра

Рубрика	Нозологическая форма
J10	Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа
J10.0	Грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован
J10.1	Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован
J10.8	Грипп с другими проявлениями, вирус гриппа идентифицирован
J11	Грипп, вирус не идентифицирован
J11.0	Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован
J11.1	Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован
J11.8	Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован

Классификация

Грипп классифицируют по серотипу вируса (А, В, С), вызвавшего заболевание, по возможности в виде соответствующей формулы: род вируса, тип его гемагглютинина и нейраминидазы, географическое происхождение, серийный номер и год выделения, например: А(Н3N2) Виктория 35/72; А(Н1N1) Калифорния 04/2009. Если привести всю формулу нельзя, указывают хотя бы тип вируса, например А2.

По тяжести клинического течения гриппа выделяют легкое течение, средней тяжести, тяжелое, молниеносное (гипертоксическая форма); по наличию или отсутствию осложнений — неосложненный или осложненный.

Этиология и патогенез

Возбудитель гриппа — РНК-содержащий вирус. Известны три серологических варианта (серовара) вирусов гриппа — А, В и С (семейство *Orthomyxoviridae*, род *Influenzavirus*) (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Классификация вирусов гриппа

Порядок	Семейство	Род	Вид
<i>Mononegavirales</i>	<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenzavirus A</i>	<i>Influenza A virus</i>
		<i>Influenzavirus B</i>	<i>Influenza B virus</i>
		<i>Influenzavirus C</i>	<i>Influenza C virus</i>
		<i>Isavirus</i>	<i>Infectious salmon anemia virus</i>
		<i>Thogotovirus</i>	<i>Thogoto virus</i> <i>Dhori virus</i>

Характерной особенностью вируса гриппа является способность часто менять свои поверхностные антигены — гемагглютинин и нейраминидазу, поэтому вакцинация не всегда эффективна. Для развития эпидемического процесса наиболее опасны серовары типа А: возникновение пандемий связано с появлением нового подтипа вируса с существенно измененными антигенами. В периоды между пандемиями незначительно измененные варианты вируса гриппа типа А вызывают почти ежегодные эпидемические вспышки. Антигены вируса типа В изменяются в существенно меньшей степени и не систематически, а вирус типа С способен вызывать только спорадические случаи заболевания.

В отличие от эпидемий гриппа, практически ежегодно поражающих население, пандемии случаются гораздо реже, но приводят к более тяжелым медицинским и социальным последствиям. Изучение характера течения всех современных эпидемий и пандемий в настоящее время

приобретает особую актуальность. Пандемия гриппа А(Н1N1) в 2009 г. была вызвана вирусом смешанного (тройного) происхождения, обладающего высокой контагиозностью, поэтому началась масштабно и развивалась более стремительно. Филогенетический анализ позволил установить происхождение тройного реассортанта вируса А(Н1N1)pdm09 из вирусов Н1N1, Н1N2, Н3N2 птиц, свиней и человека. Проведенный анализ функциональных доменов белков вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 показал, что современные пандемические вирусы гриппа имеют ряд принципиальных генетических дефектов, во многом определяющих их патогенность (Цветков В.В., Деева Э.Г., Даниленко Д.М. и др., 2014).

Вирус гриппа способен вызывать дегенерацию, некроз и метаплазию эпителия, влиять на проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов, нарушать фагоцитоз и хемотаксис, уменьшать мукоцилиарный клиренс, увеличивать бактериальную адгезию и колонизацию патогенными микроорганизмами (*Kash J.C., Taubenberger J.K., 2015; Herold S., Becker C., Ridge K.M., Budinger G.R., 2015*).

Тяжелые и осложненные формы гриппа и острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) сопровождаются развитием оксидативного стресса, накоплением продуктов липопероксидации, нарушением равновесия в системе протеолитического контроля. Происходит угнетение иммунитета и системы неспецифической защиты организма, что проявляется транзиторной Т-клеточной иммуносупрессией, дисбалансом в системе интерферонов, снижением функциональной активности натуральных киллеров, фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов периферической крови, сенсбилизацией лейкоцитов к бактериальным и вирусным антигенам. Это во многом предопределяет возможность развития бактериальных осложнений, обострения хронических сопутствующих заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, затяжного течения инфекции и персистенции респираторных вирусов (Исаков В.А., Романцов М.Г., Каболова И.В. и др., 2011; Сандакова Е.А., Садовниченко Е.А., Фельдблюм И.В., Четвертных Л.А., 2012).

Интоксикация при гриппе напрямую связана с развитием синдрома системного воспалительного ответа. Первым рубежом защиты организма от вируса являются факторы врожденного неспецифического иммунного ответа. Клетки способны детектировать так называемые патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs) за счет ряда рецепторов. Прежде всего, это *Toll-like*-рецепторы (TLRs) 3, 7, 9, детектирующие одно- и двухцепочечные молекулы вирусной РНК, *RIG-like*-рецепторы (RLRs) и *Nod-like*-рецепторы (NLRs).

Их активация запускает каскад биохимических реакций, который в конечном счете реализуется в активации NF- κ B и различных интерферон-регулируемых факторов (IRF), включающих транскрипцию генов про- и противовоспалительных цитокинов и хемокинов (фактора некроза опухолей- α , интерлейкинов-1, -6, -8, -10, ИФН, CCR2). Именно эти события предшествуют развитию местной воспалительной реакции и привлечению в очаг воспаления иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и лимфоцитов). При проникновении вируса в клетку изменяются биохимические процессы: усиливается перекисное окисление липидов, изменяются протеинкиназная активность и митохондриальное дыхание, активируется апоптоз. Примечательно, что вирусы гриппа человека обладают уникальным набором механизмов регуляции этих биохимических процессов и способны защитить зараженную клетку от разрушающего воздействия факторов иммунной системы исключительно в собственных интересах, а наибольшее повреждение испытывают близлежащие здоровые ткани. В структуре гемагглютинина и нейраминидазы наиболее патогенных вирусов гриппа обнаружены домены, обладающие протеолитической активностью (Киселев О.И., Покровский В.И., 2012). Это, с одной стороны, способствует активации мембранных металлопротеаз и плазминогена, которые ускоряют отщепление секретируемых клеткой цитокинов, а с другой — снижает активность ферментов антиоксидантной защиты клетки, что приводит к дополнительной активации перекисного окисления липидов. Продуктами перекисного окисления липидов являются высокорекреационно-способные органические пероксиды и гидропероксиды, а также простагландины, лейкотриены и тромбоксан, которые также являются медиаторами воспаления. Все эти механизмы способствуют развитию выраженной провоспалительной реакции, опосредованной медиаторами воспаления. При неспособности иммунной системы больного к локализации очага инфекции в процесс вовлекаются все новые и новые близлежащие клетки, а их деструкция уже может быть не связана непосредственно с фактом заражения вирусом.

Системная воспалительная реакция (SIRS), именуемая в литературе цитокиновым штормом, проявляется резким повышением температуры тела (более 38 °C), нарушением иммунной реактивности, нарастанием симптомов интоксикации с вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности. Следствием системной воспалительной реакции являются инфекционно-токсический шок, инфекционно-токсическая энцефалопатия,

отек и набухание головного мозга с развитием или усугублением острой дыхательной недостаточности.

Существенный вклад в развитие системной воспалительной реакции на ранних стадиях заболевания может внести активация системы ИФН. Известно, что вирусы гриппа — эффективные индукторы как ИФН- α , так и ИФН- β . Локальная продукция интерферонов, с одной стороны, выполняет защитную функцию и способствует ограничению очага инфекции, а с другой — усугубляет местную воспалительную функцию и усиливает апоптоз. При развитии инфекции действие интерферонов выходит за пределы очага воспаления и носит уже системный характер, поддерживая системную воспалительную реакцию. При гриппе в течение первых часов после инфицирования в ответ на проникновение вируса в организм человека развиваются ранние цитокиновые реакции как наиболее быстрый ответ на вирусное воздействие. При этом реализуется естественный (врожденный) и наиболее распространенный вариант ранних цитокиновых реакций, когда вирус гриппа, являясь внутриклеточным паразитом, сам включает систему ИФН, играя роль природного его индуктора. Развивается каскад внутриклеточных событий, которые обусловлены индукцией образования ИФН и, благодаря действию 2'-5'-олигоаденилсинтетазы и активации эндонуклеазы, разрушением вирусных информационных РНК [Киселев О.И., 2012; Клинические рекомендации (проект) Национального научного общества инфекционистов, 2015].

При анализе иммунологических особенностей гриппа выявлены изменения концентраций провоспалительного цитокина фактора некроза опухолей- α и уровней продукции ИФН- α и ИФН- γ в сыворотке крови в начале заболевания и период ранней реконвалесценции. Особенности и различия цитокинового ответа при гриппе во многом зависят от вида вируса, пола, возраста и наличия осложнений (Свистунова Н.В., Баранова И.П., 2012).

Активированная вирусом протеинкиназа фосфорилирует α -субъединицу фактора, который инициирует трансляцию, что приводит к блокировке синтеза вирусных белков. Все это сопровождается угнетением репродукции широкого спектра РНК и дезоксирибонуклеиновой кислоты содержащих вирусов за счет прямого внутриклеточного противовирусного эффекта [Киселев О.И., 2012; Клинические рекомендации (проект) Национального научного общества инфекционистов, 2015].

Интерфероны (в первую очередь ИФН- β) активируют естественные киллеры и цитотоксические лимфоциты. Таким образом, на начальном

этапе инфицирования благодаря запуску ранних цитокиновых реакций локально формируются три взаимосвязанных явления:

- внутриклеточное ингибирование интерферонами репродукции вирусов;
- удаление посредством естественных киллеров и цитотоксических лимфоцитов инфицированного материала;
- защита вновь образованным интерфероном окружающих незараженных клеток от возможного заражения.

Интерфероны связываются со специфическими рецепторами здоровых неповрежденных клеток и делают их невосприимчивыми к вирусному воздействию. Кроме того, интерфероны модулируют взаимосвязи между эндокринной и иммунной системами, активируют макрофаги, повышают цитотоксические свойства лимфоцитов и стимулируют экспрессию антигенов HLA I и II класса.

Вместе с тем описанных эффектов интерферона в ряде случаев недостаточно для завершения инфекционного процесса. В результате развивается острое заболевание, которое сопровождается продукцией каскада ранних цитокинов (второй этап ранних цитокиновых реакций), активацией CD4⁺- и CD8⁺-Е-клеток с последующим развитием специфического, опосредствованного Т- и В-клеточного иммунитета [Киселев О.И., 2008, 2012; Клинические рекомендации (проект) Национального научного общества инфекционистов, 2015].

Вирус гриппа обладает тропностью к мукопротеинам секретов слизистых оболочек дыхательных путей, которые расщепляются вирусной нейраминидазой. После этого вирус размножается в цилиндрическом эпителии, вызывая гибель клеток, повышение ломкости сосудистой стенки, что приводит к развитию геморрагического синдрома. Вирусы гриппа могут размножаться в эпителиальных клетках на протяжении всего дыхательного дерева и могут вызывать трахеит, бронхит, бронхиолит, воспаление интерстициальной и альвеолярной тканей легких, диффузные альвеолярные повреждения с отеком легких и кровоизлияниями (Kash J.C., Taubenberger J.K., 2015). В результате гематогенной диссеминации вируса гриппа возникают экстрареспираторные поражения. Циркуляторные расстройства лежат в основе поражения разных органов и систем. Первичные геморрагические гриппозные пневмонии характеризуются нарушениями микроциркуляции, кровоизлияниями и отеком легких.

В экспериментах на животных показано, что инфицирование мышей сублетальными дозами вирусов сезонного гриппа и вируса гриппа H1N1 с последующим введением культуры *Streptococcus pneumoniae*

усиливало тяжесть течения инфекционного процесса. Коинфекция вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и *S. pneumoniae* вызвала тяжелое заболевание со 100% летальностью. Анализ реакции организма на инфекцию во время смертельной сочетанной инфекции выявил значительное ослабление иммунного ответа, процессов регенерации и усиленную репликацию бактерий в легких. Это исследование показывает, что степень повреждения легких при вирусной инфекции существенно влияет на тяжесть вторичных бактериальных инфекций и может помочь объяснить некоторые различия в смертности во время пандемии гриппа (Kash J.C., Walters K.A., Davis A.S. et al., 2011).

S. Herold et al. (2015) считают, что опосредованное гриппом повреждение дыхательных путей, альвеолярного эпителия и альвеолярного эндотелия является результатом, во-первых, собственной патогенности конкретного вида вируса, его тропизмом к дыхательным путям и альвеолярным эпителиальным клеткам, во-вторых, надежности врожденного иммунного ответа хозяина, который не только обеспечивает обезвреживание вируса, но и может усугубить тяжесть повреждения легких. Исследователи рассматривают роль некоторых молекулярных механизмов в ответе клеток на интеграцию вируса гриппа, делая заключение, что от иммуноопосредованного обезвреживания вируса зависит характер течения процессов регенерации легких после гриппиндуцированного повреждения — от полного восстановления до формирования пожизненных изменений в легких.

Сопутствующая бактериальная микрофлора может быть причиной длительного течения заболевания гриппом и появления осложнений (вирусно-бактериальной пневмонии, острого бронхита, пиелонефрита, синусита, отита, мастоидита) (Шехтман М.М., 2008; Kash J.C., Taubenberger J.K., 2015).

Принципиально в патогенезе гриппа выделяют пять основных фаз:

- 1) репродукцию вируса в клетках дыхательных путей;
- 2) вирусемию, токсические и токсико-аллергические реакции;
- 3) поражение дыхательных путей с преимущественной локализацией процесса в каком-либо их отделе;
- 4) возможные бактериальные осложнения со стороны дыхательных путей и других систем организма;
- 5) обратное развитие патологического процесса (Киселев О.И., 2003).

Каждой из этих фаз развития заболевания соответствуют характерные клинические проявления.

Виремия и интоксикация в I триместре гестации оказывают прямое повреждающее действие на эмбрион вплоть до его гибели и/или прерывания беременности. При развитии виремии в более поздние сроки возможно гематогенное поражение последа и плода. Наибольшее число акушерских осложнений возникает при гриппе, перенесенном в II триместре беременности: инфекционное поражение и дисциркуляторные нарушения в плаценте впоследствии приводят к плацентарной недостаточности, формированию задержки роста и гипоксии плода, преэклампсии; дистрофические изменения эпителия амниона — к маловодию.

Эпидемиология гриппа у беременных

Беременные наиболее подвержены вирусным инфекциям, в том числе и гриппу. Грипп у беременных нередко протекает в тяжелой форме. Смертность в этой группе больных выше, чем в целой популяции (ВОЗ, 2010). При этом тяжесть течения инфекции прямо пропорционально сроку беременности (Кузьмин В.Н., 2008; Белокрыницкая Т.Е. и др., 2010–2014; ВОЗ, 2010; Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В., Малышев Н.А. и др., 2014; Романовская А.В. и др., 2014; *Kash J.C., Taubenberger J.K.*, 2015; и др.).

При зарегистрированных ранее пандемиях гриппа в 1918 и 1957 гг. среди беременных регистрировались более высокая заболеваемость и смертность в сравнении с остальной популяцией женского населения (*Harris J.W.*, 1919; *Freeman D.W., Barno A.*, 1959). Во время пандемии гриппа в 1918 г. материнская летальность составила 27% (*Harris J.W.*, 1919). В Миннесоте во время пандемии гриппа в 1957 г. половина умерших женщин репродуктивного возраста были беременными (*Freeman D.W., Barno A.*, 1959).

Беременные входят в группу повышенного риска тяжелого заболевания как пандемическим, так и сезонным гриппом. Особенно высок риск заболевания гриппом у беременных с бронхиальной астмой (*Cox S., Posner S.F., McPheeters M. et al.*, 2006; *Satpathy H.K., Lindsay M., Kawwass J.F.*, 2009).

Высокая заболеваемость беременных гриппом и другими инфекционными заболеваниями связана с физиологическими изменениями иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Повышение содержания кортизола, эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина человека во время беременности способствует развитию физиологической иммуносупрессии посредством угнетения активности Т-клеточного звена (*Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A.*, 2006). Легочный резерв уменьшается, на 15–25% увеличивается потреб-

ность в кислороде, а функциональный остаточный резерв легких снижается, что обуславливает высокую восприимчивость беременных к респираторным заболеваниям и большое число осложнений со стороны дыхательных путей. По мере прогрессирования гестации происходит углубление реберно-диафрагмального синуса вследствие высокого стояния диафрагмы, в результате у 50% беременных развивается одышка. Именно поэтому в случае развития пневмонии таким пациенткам чаще требуется респираторная поддержка. В течение 2 нед послеродового или послеабортного периода происходит постепенное восстановление иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, поэтому таких женщин относят к группе повышенного риска по заболеванию гриппом и другими инфекционными заболеваниями (Трифонов И.В., 2007).

У беременной гриппозная инфекция может резко снижать резистентность организма, нарушать функции эндокринной и иммунной систем, что способствует активизации существующих латентных состояний, а также повышает риск заболевания другими ОРВИ во время беременности и после родов и обуславливает высокую послеродовую заболеваемость, в частности, пиелонефритом, эндометритом, маститом (Трифонов И.В., 2007; Шехтман М.М., 2008; *Raj R.S., Bonney E.A., Phillippe M.*, 2014).

При токсической форме гриппа, которая нередко регистрируется у беременных, возникают резкая слабость, снижение слуха, поражение ЦНС (бессонница, заторможенность; появляются ригидность затылочных мышц, судороги, нарушения речи, мимики), приглушенность тонов сердца, расширение его границ влево, ритм галопа, а изменения на электрокардиографии (ЭКГ) указывают на дистрофию миокарда. Характерно также снижение артериального давления (АД), развитие диффузного альвеолярного поражения и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Смерть наступает вследствие геморрагического отека легких или фибрилляции желудочков сердца. Тяжелые осложнения генерализованной гриппозной инфекции в виде ДВС-синдрома, преждевременной отслойки плаценты, инфекционно-токсического шока нередко являются основной причиной смертельных исходов для матери и антенатальной гибели плода (Трифонов И.В., 2007; Чарторижская Н.Н., Белокрыницкая Т.Е., 2010; Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Мусаева Т.С., Гончаренко С.И., 2010; *Mosby L.G., Rasmussen S.A., Jamieson D.J.*, 2009; *Liu S.L., Wang J., Yang X.H. et al.*, 2013; *Yudin M.H.*, 2014; *Kash J.C., Taubenberger J.K.*, 2015).

Наблюдения за беременными с гриппом А(Н1N1) продемонстрировали, что вирус представляет серьезную опасность даже для абсолютно

здоровых беременных. По сравнению с основным населением, среди беременных отмечалась высокая частота госпитализаций в связи с тяжелым течением заболевания. По данным *C. Lim et al.* (2015), относительный риск госпитализаций беременных с гриппом А(Н1N1)pdm09 был многократно выше, чем у небеременных женщин детородного возраста, и составил 26,3 [95% доверительный интервал (ДИ) — 20,1–34,6] (*Lim C., Ang L.W., Tey S.H. et al.*, 2015). Продолжительность пребывания в стационаре беременных с гриппом А(Н1N1)pdm09 в течение 30 дней отмечалась в 2,5 раза чаще, чем у женщин с сезонным гриппом [27 против 12%; отношение шансов (ОШ) — 2,84; 95% ДИ — 2,01–4,02] (*Hansen C., Desai S., Bredfeldt C. et al.*, 2012).

Беременные в большей степени предрасположены к развитию осложнений, причем риск их развития увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации. Риск летального исхода среди беременных существенно превышает таковой в общей популяции (Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е., 2010; Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Мусаева Т.С., Гончаренко С.И., 2010; *Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al.*, 2009; *Scalera N.M., Mossad S.B.*, 2009; *Creanga A.A., Johnson T.F., Graitcer S.B.*, 2010).

Факторы риска заболеваемости гриппом беременных

Возраст

По данным ВОЗ, CDC (2010–2011), наиболее высокая заболеваемость пандемическим гриппом Н1N1 была отмечена в возрастной категории от 10 до 19 лет, обусловленной отсутствием перекрестного иммунитета. Заслуживает внимания тот факт, что почти пятая часть беременных с вирусно-бактериальными пневмониями (19,2%) моложе 20 лет в отличие от пациенток с неосложненным течением гриппа (6%) и незаболевших беременных (8%). Предполагают, что дополнительным фоном неблагоприятного течения гриппа является сама ювенильная беременность, поскольку это серьезное испытание, протекающее в условиях функциональной незрелости организма и неадекватности адаптационных механизмов.

Триместр гестации

Риск развития тяжелых осложненных форм гриппа и ОРВИ увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации. Наибольшее число беременных заболевают гриппом и вирусной пневмонией в III триместре гестации (CDC, 2009).

Т.Е. Белокриницкая и соавт. (2013) установили, что шанс заболеть тяжелой формой гриппа в III триместре по сравнению с I повышен в

15 раз, а во II триместре по сравнению с I — в 7,5 раза. Риск развития осложнений увеличивался в 2 раза в III триместре по сравнению с II. Легкие и неосложненные формы гриппа и ОРВИ регистрируются чаще в II триместре: в 12,5 раза — по сравнению с I триместром, в 8,7 раза — с III триместром.

Повышенная заболеваемость гриппом беременных, находящихся в III триместре гестации, обусловлена физиологической иммуносупрессией организма матери, прогрессирующей со сроком гестации, направленной на сохранение и развитие аллоантигенного плода. Более того, в динамике беременности увеличивается степень выраженности анатомо-функциональных изменений в органах респираторной системы и кровообращения: повышение минутного объема дыхания на 50%, увеличение альвеолярной вентиляции на 70%, большие потребности в кислороде, увеличение массы тела, повышенный базальный метаболизм, высокое стояние диафрагмы, гиперактивность бронхиальных мышц, избыточная васкуляризация и отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей, легочная вазоконстрикция, снижение коллоидно-онкотического давления, что способствует развитию тяжелых респираторных осложнений на фоне вирусной инфекции (Айламазян Э.К. и др., 2007; *Goodnight W.H., Soper D.E.*, 2005, *Jamieson D.J. et al.*, 2006; Трифонов И.В., 2007; Шаповалов К.Г. и др., 2010; Белокриницкая Т.Е. и др., 2013).

Социально-бытовые факторы

Среди пациенток с пандемическим гриппом почти в 4 раза чаще встречались одинокие женщины по сравнению с не заболевшими в период эпидемии беременными. Этот факт объясняется тем, что одинокие женщины чаще не соблюдали систему мер ограничения в эпидемическом очаге.

Заражение гриппом и ОРВИ большинства беременных происходит в общественных местах (магазинах, общественном транспорте, предприятиях общественного питания и т.п.) и на работе (соответственно 96,7 и 87,9%), что требует строгого соблюдения системы мер ограничений для беременных в условиях эпидемии (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., 2010).

При анализе социального статуса отмечено преобладание неработающих женщин: в группе больных вирусно-бактериальной пневмонией — 50%, в группе беременных со среднетяжелым гриппом данный показатель составил 33%, в группе не заболевших в период эпидемии беременных — 26%. Неорганизованные беременные в 2,8 раза чаще болели тяжелыми и осложненными формами гриппа. Вероятно, определенную

роль в развитии заболевания играют хронический социальный стресс и связанное с ним психоэмоциональное напряжение (беременность вне брака, низкий материальный уровень, отсутствие постоянной работы).

Курение является значимым фактором риска заболеваемости беременных гриппом и ОРВИ. Среди заболевших вирусно-бактериальной пневмонией матерей курящих было в 2,3 раза больше (59,2%), чем в группе со среднетяжелым гриппом (26%) (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., 2010). Табачный дым усиливает повреждающее действие гриппа на дыхательные пути, подавляя двигательную активность эпителия, мукоцилиарный клиренс, функцию макрофагов и Т-лимфоцитов, способствуя еще большему размножению вирусных частиц (*Almirall J. et al.*, 1999; *Kohlhammer Y. et al.*, 2005). Известно, что тяжесть заболевания во многом зависит от количества вируса в секрете дыхательных путей (Лусс Л.В., Ильина Н.И., 2011).

Экстрагенитальные заболевания

Ежегодные простудные заболевания повышают вероятность заболевания беременных вирусно-бактериальной пневмонией в 11,5 раза. Первое место среди сопутствующей патологии у беременных с тяжелыми осложненными формами гриппа и гриппом средней степени тяжести занимают заболевания органов дыхательной системы (преимущественно бронхиты курильщиков, реже — бронхиальная астма). У беременных с заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторной дистонией, гипертонической болезнью) относительный шанс заболевания гриппом повышен в 2,5 раза (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., 2014).

Беременные с тяжелыми, осложненными формами гриппа А(H1N1) pdm09 чаще имели ожирение, что способствовало альвеолярной гиповентиляции и увеличивало риск развития пневмонии (*Zammit C., Liddicoat H., Moonsie I. et al.*, 2010; Белокриницкая Т.Е. и др., 2013).

О влиянии экстрагенитальной патологии на тяжесть течения и исходы гриппозной инфекции указывают и другие авторы. Высокий риск тяжелого течения гриппа и возникновения осложнений отмечен у пациенток, имеющих сопутствующие хронические заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем, а также лиц с эндокринными нарушениями и ожирением (Салов И.А., Романовская А.В., Михайлова Е.В., 2012; Тарбаева Д.А., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И., Трубицына А.Ю., 2014; Цветков В.В., Деева Э.Г., Даниленко Д.М. и др., 2014; *Kash J.C., Taubenberger J.K.*, 2015).

Гинекологические заболевания и инфекции, передаваемые половым путем

Беременные, имевшие в недавнем прошлом или настоящем инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), более подвержены заболеваемости гриппом и ОРВИ (ОШ — 4,3; 95% ДИ — 1,4–7,1) (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., 2014). Среди этих факторов риска в порядке ранжирования отмечены цитомегаловирусная инфекция (25,4%), хламидийный цервицит (32%), цервицит уреамикоплазменной этиологии (17%). По мнению В.Н. Кузьмина (2009), ИППП способствуют подавлению клеточного иммунитета и отсутствию адекватной реакции со стороны гуморального иммунитета в случае интервенции респираторного вирусного агента. *J.C. Kash et al.* (2015) подчеркивают, что иммуносупрессия — одно из ведущих базовых сопутствующих состояний наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой и дыхательной систем, которые повышают восприимчивость организма человека к гриппозной инфекции.

Основные особенности течения гриппозной инфекции в период гестации

1. Наличие физиологической иммуносупрессии беременных, которая создает преморбидный фон и способствует генерализации инфекции и повышению частоты развития вторичных бактериальных осложнений.
2. Высокая потребность в кислороде организма матери и плода и повышенная чувствительность к гипоксии. В III триместре гестации из-за высокого стояния диафрагмы происходит углубление реберно-диафрагмального синуса, в связи с чем у 50% беременных развивается одышка. Эти изменения приводят к тому, что в случае развития пневмонии 20% беременных требуется респираторная поддержка.
3. Возможность развития вирус-ассоциированных осложнений беременности, что в конечном итоге на ранних сроках беременности может проявиться в виде аномалий развития эмбриона [чаще — центральной нервной системы (ЦНС) и конечностей] и спонтанных прерываний беременности, а в II–III триместре беременности — в виде невынашивания беременности, патологии амниона (маловодия) и плаценты (острого вирусного, нередко геморрагического плацентита, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты).

Глава 2

Клиническая картина гриппа у беременных

Согласно рекомендациям ВОЗ (2011), в клинической практике различают осложненные и неосложненные формы гриппа, а также формы гриппа в зависимости от тяжести течения заболевания: легкую, среднетяжелую и тяжелую. Некоторые авторы выделяют еще очень тяжелую — молниеносную (гипертоксическую) форму болезни.

Инкубационный период составляет 12–48 ч, но может укорачиваться до нескольких часов и удлиняться до 7 дней. Начинается грипп остро, с выраженных симптомов интоксикации: озноба, повышения температуры тела до 38–40 °С и более, резкой слабости, головной боли, болей в мышцах, при движении глазными яблоками, светобоязни, адинамией. Могут возникать головокружение, тошнота, рвота, диарея. Лихорадка длится 3–5 дней, снижение температуры тела происходит критически, с обильным потоотделением. Наиболее короткий, но с бурным подъемом температуры тела до 39,5–41,0 °С, лихорадочный период при гриппе А(Н1N1), более длительный — при гриппе В. Позднее может быть более или менее длительный субфебрилитет. При осмотре отмечают гиперемия лица, шеи, инъекцию сосудов склер, повышенную потливость. Слизистые оболочки мягкого и твердого неба, глотки гиперемированы, с цианотичным оттенком. Язык обложен белым налетом. При исследовании крови выявляют лейкопению. В лихорадочный период в моче могут появиться белок, эритроциты, цилиндры. Катаральный синдром при

гриппе выражен фарингитом, ринитом, ларингитом, особенно характерен трахеит.

Клинические симптомы гриппа могут существенно варьировать в зависимости от серотипа вируса, срока беременности, возраста пациентки, состояния иммунной системы и наличия сопутствующих заболеваний. В отличие от сезонного гриппа, у четверти пациентов грипп А(H1N1) сопровождается диспепсическими расстройствами: тошнотой, рвотой, диареей (Фаррахов А.З., Голубева Р.К., Визель А.А. и др., 2009; Емельянова А.Н., Кижло Л.Б., Шуняева Е.В. и др., 2010; CDC, 2009; Wood J.L.N., 2009; Osterhaus A.D., Openshaw P.J., Monto A.S., 2010). В табл. 2.1 представлены основные синдромы и симптомы пандемического гриппа А(H1N1)рdm09 в зависимости от тяжести заболевания, наиболее часто встречаемые у беременных во время эпидемии 2009 г. в Забайкальском крае (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., 2014).

Таблица 2.1. Клинические проявления гриппа А(H1N1) у беременных

Синдром	Симптом	Характер течения гриппа, %	
		тяжелый	средней тяжести
Интоксикационный	Лихорадка до 38–39 °С	90,0	78*
	Лихорадка выше 39 °С	5,9	4
	Озноб	27,5	9*
	Миалгия	42,0	23*
	Боль в суставах	15,8	0
	Головная боль	41,7	29*
Катарально-респираторный	Боль в горле, фарингит	55,8	84*
	Сочетание кашля и трахеита	92,6	76*
	Сухой кашель	81,0	49*
	Кашель со скудной мокротой	11,6	27*
Диспепсический	Тошнота, рвота	13,4	11
	Диарея	15,0	5*

* Различия статистически достоверны ($p < 0,05$).

Начальным и наиболее распространенным клиническим симптомом пандемического гриппа у беременных является лихорадка. Фебрильная температура тела до 38–39 °С с первых часов заболевания констатирована у 90% больных с тяжелым течением инфекции и у 78% — со среднетяжелыми формами гриппа. Лихорадка выше 39 °С наблюдалась у 5,8% беременных с осложненным течением гриппа, у 4% — с неосложненным.

Помимо гипертермии, проявления интоксикации при гриппе многочисленны и разнообразны: озноб, повышенная потливость, слабость, миалгии, суставная и головная боль, снижение аппетита. Интоксикационный синдром связывают с гибелью пораженных вирусом гриппа клеток и попаданием продуктов распада в кровоток (Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009).

Во всех триместрах гестации боль в горле и фарингит преобладали у пациенток со среднетяжелым гриппом (84%), чем при тяжелом (55,8%) (см. табл. 2.1).

Типичным проявлением пандемического гриппа является кашель: у подавляющего большинства беременных имело место сочетание кашля и трахеита (92,6% — при тяжелом гриппе, 76% — при среднетяжелой форме заболевания). Следует отметить, что сухой, непродуктивный кашель преобладал при тяжелой форме течения гриппа (78 против 49% при среднетяжелом течении). Кашель со скудной мокротой, напротив, чаще встречается у пациенток с гриппом средней тяжести (в 2,3 раза: 27 против 11,6%).

Характерным клиническим синдромом гриппа, в том числе A(H1N1) pdm09, является диспепсический (тошнота, рвота и диарея) (CDC, 2009; Яковлев А.А. и др., 2010; *Fitzgerald D.A.*, 2009; *Senanayake S.N.*, 2009). Около четверти беременных отмечают тошноту, рвоту и/или диарею, что обусловлено тропизмом вируса гриппа не только к слизистой оболочке дыхательных путей и эндотелию капилляров, но и к энтероцитам (Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., 2012). Очень важно своевременно расценить тошноту и рвоту у беременных как проявление ОРВИ, а не токсикоза беременности. Тошнота и рвота с одинаковой частотой регистрируется при тяжелой и средней формах гриппа. Диарея в 3 раза чаще отмечается при тяжелом течении инфекционного заболевания и нередко имеется даже при отсутствии катаральных проявлений ОРВИ, что может существенно затруднить диагностику.

Частота развития геморрагического синдрома при тяжелых формах гриппа у беременных достаточно высока (около 16,7%). Геморрагический синдром может возникнуть как в острой, так и в более поздних стадиях течения заболевания и проявляться кровохарканьем, легочными и носовыми кровотечениями, геморрагиями на коже и слизистой оболочке ротоглотки. Развитие данного синдрома при гриппе обусловлено тропностью вируса к эндотелию, в результате чего пораженные клетки отторгаются, продукты их распада попадают в кровь, активируя системы протеолиза и приводя к поражению сосудов и повышению их проницаемости (Малый В.П., 2009). Более

того, приступообразный кашель повышает давление в системе верхней полой вены и, в случае повышенной ломкости кровеносных сосудов, способствует проявлению геморрагического синдрома (Киселев О.И., Цыбалова Л.М., Покровский В.И., 2012).

Тяжелые и осложненные формы гриппа протекают с развитием транзиторной Т-клеточной иммуносупрессии, снижением активности натуральных киллеров, фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, что повышает вероятность развития бактериальных осложнений (Киселев О.И., 2008; Шаповалов К.Г. и др., 2011; Шаповалов К.Г., Белокрыницкая Т.Е., Бурдинская Ж.С., Малярчиков А.В., 2011; Сандакова Е.А., Садовниченко Е.А., Фельдблюм И.В., Четвертных Л.А., 2012).

О.И. Киселев (2012) представил гипотезу развития иммуносупрессии при беременности, объясняющую осложненный характер течения гриппа и других вирусных инфекций в период гестации. Гипотеза основана на том, что физиологическая иммуносупрессия у беременных вызвана подавлением активности различных субпопуляций Т-лимфоцитов с использованием уникального механизма: блокады димеризации TcR-рецепторов через иммуносупрессивные домены плацентарных синцитинов и вирус-специфических белков вирусов с высоким уровнем патогенности. У вирусов гриппа H5N1 и H1N1pdm09 выявлены гомологи иммуносупрессивных доменов онкогенных и эндогенных ретровирусов, вируса Эбола и других патогенных вирусов, вызывающих тяжелые формы инфекционных заболеваний. Синтетические пептиды — гомологи этих доменов, подавляют антигениндуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов и образуют электростатические пары с трансмембранными доменами TcR NKG2D.

В табл. 2.2 представлены лабораторные показатели беременных с гриппом A(H1N1)pdm09 в зависимости от тяжести заболевания.

Таблица 2.2. Показатели гемограммы у беременных при гриппе A(H1N1)

Показатель	Характер течения гриппа, %	
	тяжелый	средней тяжести
Лейкопения	20,8	8*
Лейкоцитоз	26,7	13*
Анемия	78,3	34*
Тромбоцитопения	24,2	5*
Повышение скорости оседания эритроцитов	72,5	53*

* Различия статистически значимы ($p_{\chi^2} < 0,05$).

Лейкопения (число лейкоцитов в крови — $<4,0 \times 10^9/\text{л}$) в 3 раза чаще преобладала у больных с вирусно-бактериальной пневмонией, чем при среднетяжелом течении гриппа. Степень выраженности лейкопении была наибольшей в III триместре гестации: у беременных с осложненным гриппом регистрировалась в 8,2 раза чаще, чем при неосложненном.

Среди беременных с тяжелым пандемическим гриппом анемия отмечена в 3,2 раза чаще, что обусловлено угнетающим действием на эритропоэз инфекционно-токсических факторов (Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г., 2011; Weiss G., Goodnough L.T., 2005).

Тромбоцитопению до $140 \times 10^9/\text{л}$ выявляли в 4,8 раза чаще у женщин с тяжелым гриппом, при этом наибольшее угнетение тромбоцитарного ростка наблюдалось в II и III триместре гестации. Возможно, тромбоцитопения при гриппе связана не только с токсическим, но и с аутоиммунным воздействием на мегакариопоэз (Bermejo-Martin J.F. et al., 2009). С другой стороны, снижение числа тромбоцитов в кровеносном русле может быть обусловлено их перераспределением, учитывая эндотелиотропность вируса и развитие геморрагического синдрома (Малый В.П., 2009).

У больных гриппом также имеет место повышение сывороточных трансаминаз: в десятки раз — аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы — более 500 МЕ/л, креатинфосфокиназы — более 250 МЕ/л. Повышение лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы, возможно, связано с развитием рабдомиолиза скелетных мышц, что усугубляет дыхательную недостаточность и гипоксемию. Увеличение уровней аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, вероятно, обусловлено поражением печени при тяжелых формах гриппа. Повышение лактатдегидрогеназы и креатинфосфокиназы рассматривается как критерий высокого риска летального исхода наряду с наличием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и лейкоцитозом (Горбунов В.В., Говорин А.В., Лукьянов С.А., Романова Е.Н., 2010).

Характерная особенность гриппа A(H1N1)pdm09 — раннее появление осложнений. Если при сезонном гриппе осложнения возникают, как правило, на 5–7-й день и позже, то при гриппе A(H1N1)pdm09 осложнения могут развиваться уже на 2–3-й день болезни.

Наиболее грозным осложнением при гриппе является пневмония.

Частота развития пневмоний при гриппе A(H1N1)pdm09 у беременных в Забайкальском крае в эпидемию 2009–2010 г. составила 9,4% (общепопуляционный показатель — 3,8%) (Белокриницкая Т.Е.

и др., 2010–2014). В эпидемический сезон 2009–2010 гг. в г. Москве осложнение гриппа А(H1N1)pdm09 в виде пневмонии у беременных в III триместре беременности наблюдали в 17,9% случаев, что в 1,9 раза чаще, чем в II (9,7%), и в 5,4 раза чаще, чем в I (3,2%) триместре (Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др., 2014).

В настоящее время при гриппе принято выделять три формы пневмонии.

- 1. Первичную вирусную пневмонию** — развивается в 1–3-и сутки. Начальные проявления заболевания типичны для гриппа, однако уже в течение 12–36 ч больные отмечают нарастание одышки, которая часто сопровождается кашлем со скудным количеством мокроты и прожилками крови. В редких случаях возможно массивное кровохарканье. Прогрессирует дыхательная недостаточность, выражены тахипноэ, тахикардия, цианоз.
- 2. Вирусно-бактериальную (вторичную) пневмонию** — развивается к концу 1-й недели от момента заболевания гриппом. Интервал между возникновением первых респираторных симптомов и признаками вовлечения в процесс паренхимы легких может составлять до 4 сут; в течение этого периода может наблюдаться даже некоторое улучшение состояния больной. В большинстве случаев наблюдаются продуктивный кашель с гнойной или кровянистой мокротой, потрясающие ознобы и плевральные боли. В подавляющем большинстве случаев вирусно-бактериальной пневмонии причинным бактериальным фактором являются пневмококк либо *Staphylococcus aureus*; могут играть роль атипичные возбудители (микоплазмы, хламидии).
- 3. Третичную бактериальную пневмонию** — развивается на 2-й неделе от начала заболевания гриппом вследствие повреждающих эффектов вируса гриппа на цилиарный эпителий, замедления мобилизации лейкоцитов, нарушения процесса нейтрализации бактерий полиморфноядерными фагоцитами. У большинства пациентов диагноз вторичной бактериальной пневмонии может быть поставлен на основании анамнеза. Обычно пациентка переносит типичный грипп, за которым следует период явного улучшения. Затем состояние быстро ухудшается: появляются вторая волна лихорадки с ознобом, боли в грудной клетке плеврального характера, кашель с гнойной мокротой, может быть кровохарканье. Наиболее частым бактериальным патогеном при данной форме пневмонии является пневмококк, относительно часто выявляют и стафилококк — в 15–30% случаев. Более редки *Haemophilus influenzae* и

Streptococcus pyogenes, еще реже встречаются грамотрицательные бактерии (*Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Klebsiella spp.*) и анаэробы (*Bacteroides spp.*).

Приблизительно в 30% случаев у госпитализированных отмечается коинфекция вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 с вторичной бактериальной микрофлорой (часто регистрировались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*). Данный факт свидетельствует, что раннее эмпирическое антибактериальное лечение внебольничной пневмонии также важно, как и раннее противовирусное лечение (Львов Д.С., Колобухина Л.В., Малышев Н.А., 2009; Шаповалов К.Г., Малярчиков А.В., Бурдинская Ж.С., 2010).

Пневмония при гриппе А(Н1N1)рdm09 диагностировалась в среднем на 4–9-е сутки (95% ДИ — 4,5–5,3) заболевания и в 85% случаев сопровождалась одышкой и болью в грудной клетке, связанной с актом дыхания. При среднетяжелом течении гриппа одышка не развилась ни в одном случае.

Одышка в покое или при небольшой физической нагрузке, возникавшая у больных с гриппозной пневмонией, закономерно чаще регистрировалась в III триместре беременности (у 98,5% больных), чем в I (у 55,6%) и во II (у 71,1%), что обусловлено физиологическими изменениями органов дыхательной системы беременной, а именно углублением реберно-диафрагмального синуса вследствие высокого стояния диафрагмы по мере прогрессирования гестации.

При выявлении клинических признаков пневмонии, нарастании симптомов дыхательной недостаточности следует проводить рентгенографию легких в двух проекциях; необходимость и кратность исследования определяет консилиум врачей. Рентгенографическая картина в легких у больных пневмонией на фоне гриппа А(Н1N1) была однотипного характера: усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких, сливные, преимущественно интерстициального типа, инфильтративные изменения (Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., 2010; Белокриницкая Т.Е. и др., 2013).

По локализации у беременных чаще диагностировали правостороннюю пневмонию с поражением одной или двух долей (у 44,2%), реже — левостороннюю нижнедолевую (у 19,2%). В 70% случаев поражение легких было односторонним, в остальных — двусторонним. Субтотальная пневмония зарегистрирована у 6,7% пациенток. На рис. 2.1, 2.2 представлена рентгенологическая картина изменений легких при гриппе.

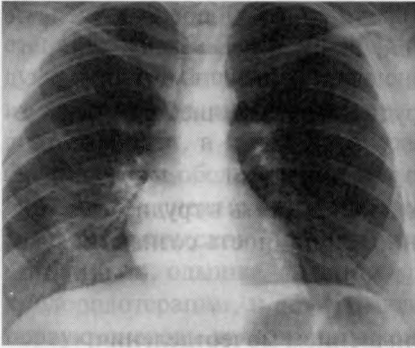


Рис. 2.1. Пациентка 23 лет. Нижнедолевая пневмония справа. Беременность 32 недели (наблюдение авторов)

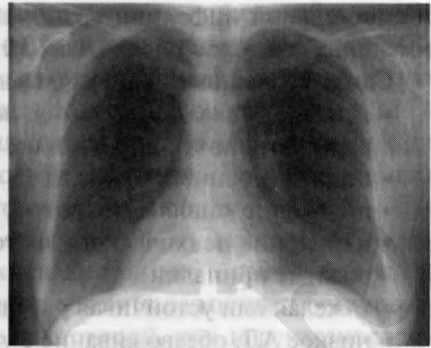


Рис. 2.2. Пациентка 38 лет. Двухсторонняя вирусно-бактериальная пневмония. Беременность 26 недель (наблюдение авторов)

Другие осложнения гриппа A(H1N1)pdm09 схожи с осложнениями при сезонном гриппе: вторичные бактериальные инфекции лор-органов (синусит, отит), острый некроз скелетных мышц с почечной недостаточностью, фебрильные судороги, миокардит, перикардит и осложнение имеющейся патологии (например, астмы или сердечно-сосудистых заболеваний).

У беременной гриппозная инфекция может резко снижать резистентность организма, нарушать функции эндокринной и иммунной систем, что в большей степени способствует активизации существующих латентных состояний, а также повышает риск заболевания другими ОРВИ во время беременности и в пуэрпериальном периоде и обуславливает высокую послеродовую заболеваемость, в частности, пиелонефритом, эндометритом, маститом.

Осложнения тяжелых и крайне тяжелых вариантов течения гриппа

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных с пандемическим гриппом проявлялись тахикардией, снижением АД вплоть до коллапса, глухостью тонов сердца, изменениями на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации желудочков и развитием миокардита.

Внезапное и очень быстрое ухудшение клинического состояния обычно на 5-й или 6-й день после появления симптомов гриппа наблюдается примерно у 5% пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09. Достоверно прогнозировать развитие тяжелой формы гриппа не всегда возможно, поскольку от одной трети до половины всех случаев тяжелой

и смертельной инфекции возникало среди ранее здоровых людей, не имеющих факторов риска (*Patel M. et al.*, 2010).

Симптомы клинического ухудшения:

- одышка (нехватка дыхания, затрудненное дыхание) при физической активности или в покое;
- цианоз (посинение) кожи;
- появление кашля с мокротой, боль или тяжесть в груди;
- изменение психического состояния, спутанность сознания, судорожные припадки;
- тяжелая или устойчивая рвота;
- низкое АД, обезвоживание с уменьшением мочеотделения;
- сохранение высокой температуры тела и других симптомов гриппа на протяжении более 3 дней;
- симптомы гриппоподобного заболевания улучшились, но затем возвратились или ухудшились в пределах нескольких дней.

Вирусная пневмония является одним из признанных факторов развития грозного угрожающего жизни осложнения — ОРДС. ОРДС представляет собой один из ведущих патологических механизмов, определяющих риск неблагоприятного течения гриппа у беременных. Развитие ОРДС при гриппе реализуется за счет вирусопосредованного цитолиза эпителиоцитов дыхательных путей, в особенности бронхиол и альвеолоцитов, а в последующем — эндотелиоцитов легочных капилляров. Активируются представленные в значительном количестве в легких альвеолярные макрофаги с последующей неконтролируемой продукцией цитокинов. Вследствие этого возникает массивная экссудация богатой белками жидкости из микрососудов в интерстиций, затем в альвеолы и бронхиолы, нарушается продукция сурфактанта, формируются ателектазы и внутрилегочные шунты — так называемое диффузное негетерогенное поражение легких, что в конечном итоге приводит к прогрессирующей гипоксемии с последующим повреждением головного мозга и других органов, полиорганной недостаточностью. Нередко вторичным альтерирующим фактором становится неадекватное проведение респираторной терапии.

Механизм формирования отека легких у больных тяжелыми формами гриппа, как правило, мембраногенный. Первичное нарушение проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран легких возникает при развитии и прогрессировании как ОРДС, так и вторичной пневмонии. Однако при сопутствующей хронической патологии сердечно-сосудистой системы на фоне тяжелого течения гриппа возможно развитие и гидростатического (кардиогенного) отека легких.

Симптомокомплекс ОРДС многообразен и во многом обусловлен степенью гипоксемии. У больных наблюдается чувство нехватки воздуха, типично внезапное появление частого хрипящего дыхания, резко выраженной бледности, цианоза и других признаков дыхательной недостаточности, а также регистрация массы хрипов над легкими при физикальном обследовании и мутного фона легких с так называемым симптомом снежной бури и двусторонними инфильтратами — при рентгенологическом исследовании (рис. 2.3, 2.4). Дыхательная недостаточность, одышка, тахипноэ, тахикардия, цианоз, рефрактерный к кислородотерапии, и симптоматика поражения различных органов, в первую очередь легких, выраженность которой, как и рентгенологическая картина, нарастает с последующим развитием полиорганной недостаточности.

Как правило, наблюдаются: выраженная одышка и цианоз; профузная потливость; тахикардия, глухость сердечных тонов, нередко аритмии; резкое снижение АД до коллапса; кашель с выделением пенистой мокроты розового цвета; большое количество влажных хрипов разного калибра в легких, обильная крепитация; развитие признаков нарастающей легочной гипертензии и синдрома острого легочного сердца (расщепление и акцент II тона на легочной артерии; высокие шпилевые зубцы *P* в отведениях II, III, aVL, V₁₋₂, выраженное отклонение электрической оси сердца вправо; рентгенологические признаки повышения давления в легочной артерии, выпячивание ее конуса).

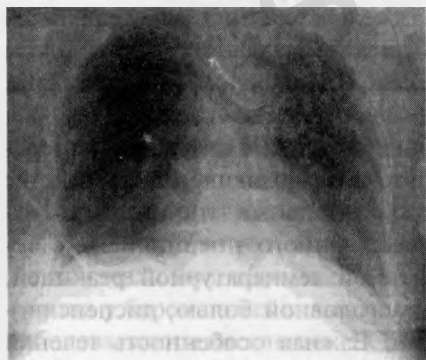


Рис. 2.3. Пациентка 41 года. Двухсторонняя вирусно-бактериальная пневмония. ОРДС (симптом «снежной бури»). Беременность 20 недель прервана по медицинским показаниям

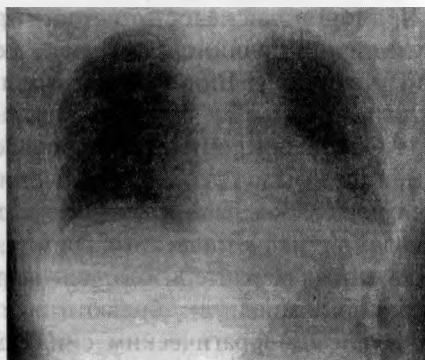


Рис. 2.4. Пациентка 41 года (рис. 2.3 — 5 дней спустя). Двухсторонняя вирусно-бактериальная пневмония. ОРДС в стадии разрешения (наблюдение авторов)

ОРДС сочетался с другими осложнениями пандемического гриппа А(Н1N1)09: ДВС-синдромом, инфекционно-токсическим шоком, миокардитом. Генерализованные проявления ДВС-синдрома при ОРДС развились у 77,8% больных, у 44,4% пациенток ОРДС сопровождался инфекционно-токсическим шоком. Миокардит выявлен только у 3,3% больных с ОРДС и не встречался в остальных случаях пандемического гриппа. В большинстве случаев ОРДС является основной причиной летальных исходов у беременных, заболевших гриппом.

Характер течения гриппа (легкое течение, средней тяжести, тяжелое и молниеносное — гипертоксическая форма) определяется в зависимости от выраженности интоксикации, сроков появления и характера осложнений. Критериями тяжести заболевания служат выраженность общего интоксикационного синдрома, нарушения сознания, гемодинамическая нестабильность, острая дыхательная недостаточность, первичная и вторичная пневмония. Для тяжелой пневмонии при гриппе характерны быстрое развитие острой дыхательной недостаточности (48–72 ч), рефрактерность к проводимой терапии и гипоксемия.

Тяжелое течение гриппа у беременных сопровождается слабостью, дистрофией и дисфункцией миокарда (расширение границ сердца влево, ритм галопа, изменения тонов сердца), функциональными нарушениями ЦНС (бессонница, снижение слуха, ригидность затылочных мышц, дизартрия, заторможенность). Прогрессирование полиорганной симптоматики выражается в падении АД, развитии ДВС и ОРДС. Полиорганная недостаточность при тяжелом течении гриппа является основной причиной смерти матери и антенатальной гибели плода (Трифонов И.В., 2007; Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е., 2010).

Обобщая клинические проявления гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных, было сделано заключение, что в подавляющем большинстве случаев заболевание начинается остро. Начальные клинические проявления пандемического гриппа, осложненного пневмонией, у беременных характеризовались выраженной температурной реакцией, ознобом, миалгией, болью в суставах, головной болью, диспепсическим и геморрагическим синдромами. Важная особенность течения пандемического гриппа — это развитие и быстрое прогрессирование пневмонии, ведущим симптомом которой является сухой, приступообразный кашель в сочетании с одышкой в покое и при физической нагрузке. Опасность поражения дыхательных путей при высокопатогенном гриппе А(Н1N1)pdm09 заключалась в возможности развития

ОРДС. ОРДС явился наиболее опасным осложнением вирусно-бактериальной пневмонии на фоне гриппа А(H1N1)pdm09 с высоким риском летальных исходов, развивающимся на фоне двустороннего и субтотального поражения легких. Фактором риска для развития ОРДС на фоне пневмонии было курение. Повреждение легочной ткани при пневмонии в основном носило диффузный (полисегментарный) характер и сопровождалось длительным сохранением рентгенологических изменений с формированием у 8,5% женщин диффузного пневмосклероза. Чаще имело место право- и двустороннее поражение легких. Среди внелегочных осложнений пандемического гриппа выявлялись миокардит, септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Наблюдения за беременными с гриппом А(H1N1) продемонстрировали, что вирус представляет серьезную опасность даже для абсолютно здоровых женщин. По сравнению с основным населением среди беременных отмечалась высокая частота тяжелого течения заболевания, что требовало госпитализаций в реанимационные отделения и проведения интенсивной терапии (*Meijer W.J., van Noortwijk A.G., Bruinse H.W., Wensing A.M., 2015*).

Беременные в большей степени предрасположены как к гриппозной инфекции, так к развитию осложнений, причем риск их развития увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации. По данным официальной статистики, в период эпидемии свиного гриппа в Забайкальском крае в 2009 г. заболели 27,9% беременных из числа состоявших на диспансерном учете в женских консультациях края, что в 2,4 раза превысило аналогичный показатель в общей популяции жителей региона — 11,5%. Грипп у беременных протекал тяжелее и в 2,5 раза чаще осложнялся пневмониями (9,4 против 3,8% в популяции) (Белокриницкая Т.Е. и др., 2009–2014).

Ограниченность данных по частоте осложненных форм гриппа среди беременных и их госпитализаций во время сезонных эпидемий связывают с тем, что до недавнего времени системы мониторинга обычно не включали таких больных в особую группу наблюдения, и все случаи гриппа у беременных включались в общую статистику инфекционной заболеваемости населения (ECDC, 2012).

Общепризнанно, что риск летального исхода среди беременных существенно превышает таковой в общей популяции (Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Чурляев Ю.А. и др., 2010; Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е., 2010; ВОЗ, 2011; Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др., 2014; CDC, 2009, *Scalera N.M., Mossad S.B., 2009*;

Creanga A.A., Johnson T.F., Graitcer S.B. et al., 2010; *Meerhoff T.J., Simaku A., Ulqinaku D. et al.*, 2015). Однако сведения о материнской смертности от пандемического гриппа 2009–2010 гг. существенно разнятся. По данным А.М. Запольских, И.Н. Лыткиной, И.В. Михеевой и соавт. (2014), среди умерших от гриппа А(Н1N1)pdm09 в период эпидемии 2009–2010 гг. в Москве доля беременных составила $9,5 \pm 2,16\%$. В Забайкальском крае летальность от гриппа в период эпидемии 2009–2010 гг. среди всего населения насчитывала 0,05%, причем у беременных достигала 0,12% и более чем в 2 раза превышала общепопуляционное значение (Белокрыницкая Т.Е. и др., 2009–2014).

Доступные иностранные сведения о заболеваемости гриппом среди беременных указывают, что в 2009–2010 гг. максимальная летальность наблюдалась в III триместре беременности (17% при условии лабораторного подтверждения гриппа). Причем в общей популяции населения летальность у госпитализированных регистрировалась на уровне 6% (*Boon L.H., Tahir M.A.*, 2010; *van Kerkhove M.D. et al.*, 2011). Среди всех беременных, заболевших пандемическим гриппом в 2009–2010 гг., материнская смертность составляла 1% (*Duryeva E.L., Sheffield J.S.*, 2015).

В заключение приведем осложнения, повышающие риск летальных исходов для матери при тяжелых и крайне тяжелых вариантах течения гриппа.

- ОРДС.
- Полиорганная недостаточность.
- ДВС-синдром.
- Инфекционно-токсический шок.

Глава 3

Течение, исходы беременности и репродуктивные потери при гриппе

Акушерский и перинатальный риск при гриппе

Инфицирование вирусом гриппа беременной оказывает неблагоприятное влияние на здоровье матери и исход беременности (уровень доказательности 2B) (*Meijer W.J., van Noortwijk A.G., Bruinse H.W., Wensing A.M., 2015*).

При сезонном и пандемическом гриппе у беременных наблюдается высокая частота потери плода (самопроизвольный выкидыш, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды), рождения маловесных детей, обусловленных внутриутробным гриппозным поражением плода и последа (Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2009; Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014; Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013; *Uchide N., Ohyama K., Bessho T. et al., 2012; Meijer W.J., van Noortwijk A.G., Bruinse H.W., Wensing A.M., 2015; Richards J.L., Hansen C., Bredfeldt C. et al., 2013*). По данным *S.E. Håberg et al. (2013)*, частота антенатальной гибели плода составляет 4,9 на 1000, А.Ф. Попов, О.И. Киселев (2013) сообщают, что частота перинатальных потерь при гриппе — 8,3%.

При развитии вирусемии возможно гематогенное поражение последа и плода. Замечено, что чем продолжительнее вирусемия у беременной, тем больше вероятность поражения плода гематогенным путем (Говорка Э., 1970; Дорошенко Е.М., 1986; Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002).

Нарушение плацентарного кровотока у беременных при гриппе происходит вследствие интоксикации и гипертермии (*Irving W.L., James D.K., Stephenson T. et al., 2000*).

Установлена связь между перенесенным матерью заболеванием гриппа и развитием в последующем у детей таких заболеваний, как лейкемия (*Kwan M.L., Metayer C., Crouse V., Buffler P.A., 2007*) и болезнь Паркинсона (*Takahashi M., Yamada T., 2001*).

Грипп во время беременности часто рассматривают как одну из причин развития шизофрении. Немало публикаций указывает на связь между внутриутробной экспозицией гриппа и последующим развитием шизофрении (*Brown C.M., 2010; Ebert T.J., Kotler M.N., 2005; Acs N. et al., 2005*).

L. Cai et al. (2015) провели метаанализ четырех экологических и трех когортных исследований, чтобы изучить, является ли грипп у беременной фактором риска развития психотических расстройств у детей. Выявлено, что при гриппе у матери повышен риск развития психозов у детей [относительный риск (ОР) — 1,56; 95% ДИ — 1,051–2,324]. По мнению авторов, этот факт должен повысить приверженность беременных к прививкам от гриппозной инфекции.

В последние годы появились сведения о повышенной частоте расстройств аутистического спектра (ОР — 2,12; 95% ДИ — 1,17–3,84) и задержки нервно-психического развития (ОР — 2,50; 95% ДИ — 1,20–5,20) у детей, матери которых перенесли лихорадку, обусловленную гриппом при беременности. Отмечено, что у беременных, принимавших жаропонижающие препараты, этот риск существенно уменьшался (ОР — 1,30; 95% ДИ — 0,59–2,84), а у тех, кто не купировал лихорадку антипиретиками, риск аутизма и задержки нервно-психического развития у детей оставался на повышенном уровне (ОР — 2,55; 95% ДИ — 1,30–4,99) (*Zerbo O., Iosif A.M., Walker C. et al., 2013*).

Исследования на животных и эпидемиологические исследования доказывают, что гипертермия повышает риск развития дефектов нервной трубки (*Moretti M.E., Bar-Oz B., Fried S., 2005*).

Грипп в I триместре беременности

При изучении влияния сезонного гриппа на плод установлено, что при данных инфекциях редко развивается вирусемия, а трансплацентарная передача вируса достаточно редка (Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2009; *Uchide N., Ohyama K., Bessho T. et al.*, 2012).

Современные экспериментальные исследования продемонстрировали, что вирус гриппа индуцирует апоптоз в первичной культуре хориональных клеток человека, в которой секретировался протеин с активностью моноцитарного фактора, индуцирующего дифференцировку. Провоспалительные цитокины, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α , ИФН- β идентифицированы как члены семейства моноцитарного фактора, индуцирующего дифференцировку. Вирус гриппа в культуре хориональных клеток стимулировал экспрессию матричных РНК не только провоспалительных цитокинов, но также и цитокинов-хемоаттрактантов, таких как моноцитарный хемоаттрагирующий белок-1 β , интерлейкин-8, онкогенный ростковый регулирующий фактор (GRO- α , GRO- β), эпителиально-клеточный производный белок, активирующий нейтрофилы (ENA-78), интерферон-индуцибельный белок (IP-10). Эти цитокины также связывают с индукцией родовой деятельности у человека. Такие исследования позволяют извлечь уроки из пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 при беременности. Выявлено, что продукция провоспалительных цитокинов и хемоаттрактантов, вырабатываемых клетками хориона и плодными оболочками, играет важную роль в развитии осложнений и неблагоприятных исходов беременности, связанных с инфицированием матери вирусом гриппа (*Uchide N., Ohyama K., Bessho T. et al.*, 2012).

Данные литературы о влиянии гриппа у матери на плод многочисленны и весьма противоречивы. Одни авторы отмечают, что заболевание матери гриппом может повышать риск врожденных пороков развития у детей, таких как анэнцефалия, атрезия пищевода, анофтальмия/микрофтальмия, расщепление губы или неба, дефект нервной трубки и пороки сердечно-сосудистой системы (Трифонов И.В., 2007; *Acs N. et al.*, 2005; *Edwards M.J.*, 2006). Другие исследователи не обнаружили никакого риска врожденных аномалий плода, обусловленных вирусом гриппа у матери (*Moretti M.E., Bar-Oz B., Fried S.*, 2005). Эмбриотоксическое влияние гриппа связывают с лихорадкой у матери, которая часто сопровождается инфекцией (Трифонов И.В., 2007; *Acs N. et al.*, 2005; *Jamieson D.J. et al.* 2009), поскольку исследования на животных доказали, что гипертермия повышает риск развития дефектов нервной трубки (*Zou S.*, 2006).

Согласно результатам систематического обзора (2014), включавшего 33 исследования (15 — «случай–контроль», 10 когортных и 8 экологических) и метаанализ 22 исследований, инфицирование матери вирусом гриппа в I триместре гестации связано с повышенным риском развития нехромосомных аномалий плода (скорректированный ОР — 2,0; 95% ДИ — 1,62–2,48), включая дефекты нервной трубки (ОШ — 3,33; 95% ДИ — 2,05–5,40), гидроцефалию (ОШ — 5,74; 95% ДИ — 1,10–30,0), врожденные пороки сердца (ОШ — 1,56; 95% ДИ — 1,13–2,14), аортального клапана атрезию/стеноз (ОШ — 2,59; 95% ДИ — 1,21–5,54), дефект межжелудочковой перегородки (ОШ — 1,59; 95% ДИ — 1,24–2,14), «заячью губу» (ОШ — 3,12; 95% ДИ — 2,20–4,42), дефекты пищеварительной системы (ОШ — 1,72; 95% ДИ — 1,09–2,68) и конечностей (ОШ — 2,03; 95% ДИ — 1,27–3,27). Повышенный риск «заячьей губы» (но не расщелины твердого неба — «волчьей пасти») также подтвержден в экологических исследованиях, не включенных в данный метаанализ. Авторы данного систематического обзора отмечают, что в настоящее время гипертермия у матери является общепризнанным фактором риска развития дефекта нервной трубки плода, особо подчеркивая необходимость дополнительных масштабных исследований для определения роли лихорадки у беременной в тератогенности (*Luteijn J.M., Brown M.J., Dolk H.*, 2014).

Грипп А(H1N1)pdm09 был причиной прерывания беременности у 68,5% пациенток, поступивших в период эпидемии в гинекологические стационары с самопроизвольными выкидышами в I триместре гестации. При этом у большей части женщин (72%) на момент госпитализации имелись клинические проявления гриппа А, остальные (28%) указали на недавно перенесенную ОРВИ. Наибольшее число ранних потерь беременности возникло при инфекции у матери в сроки 5–8 нед: до 4 нед — 6,5%, 5–6 нед — 39,1%, 7–8 нед — 39,1%, 9–10 нед — 15,3%, 11–12 нед — 0%. После гриппа, перенесенного на 5–6-й неделе гестации, 2,5% пациенток прервали беременность искусственным абортom в 12 нед в связи с выявленными аномалиями развития плода (гастрошизисом, гидроцефалией, аномалиями конечностей); в группе женщин, не заболевших в период эпидемии 2009–2010 гг. гриппом, прерываний беременности по поводу аномалий развития плода не выявлено. У 1,6% пациенток, перенесших грипп на 7–8-й неделе гестации, беременность прервана на 21–22-й неделе в связи с диагностированными аномалиями развития плода (в обоих случаях сходные аномалии лицевого черепа, деформации конечностей, умеренная гидроцефалия, *spina bifida*), у не заболевших грип-

пом — не зарегистрировано ни в одном случае (Белокриницкая Т.Е., Золотухина А.О., Кошмелева Е.А. и др., 2011).

На рис. 3.1–3.3 (см. цв. вклейку) представлены собственные наблюдения авторов врожденных аномалий развития плода у пациенток, перенесших грипп на 7–8-й неделе гестации.

По результатам большинства исследований, риск развития врожденных аномалий у плода в течение I триместра беременности может быть снижен путем приема жаропонижающих препаратов. При гипертермии у беременных, обусловленной гриппом, возможно применение парацетамола на любых сроках гестации.

В период эпидемии свиного гриппа 2009 г. в Забайкальском крае отмечено, что ни у одной беременной, получавшей фармакологическую профилактику гриппа умифеновиром (арбидолом*) (63/222, в том числе 30/122 из числа заболевших гриппом и 33/100 из числа не заболевших гриппом), не было спонтанных прерываний беременности и впоследствии не выявлено аномалий развития эмбриона и плода. Грубые аномалии развития плода выявлены у 4,1% беременных, спонтанные аборт произошли у 28,9% женщин, не проводивших профилактику гриппа противовирусными препаратами и переболевших гриппом, в то время как среди получавших умифеновир, интерферон-альфа-2b (гриппферон*, виферон*) и перенесших грипп и в группе не заболевших гриппом беременных данных осложнений не зарегистрировано. Не обнаружено взаимосвязи лихорадки у матери с аномалиями развития плода. Все пациентки с развившимися впоследствии аномалиями плода перенесли грипп в легкой форме и имели субфебрильную температуру тела, которую успешно купировали приемом парацетамола. Спонтанные аборт чаще возникали при среднетяжелом (69,6%) и тяжелом (17,4%) течении гриппа, который сопровождался фебрильной и гектической лихорадкой, не поддающейся коррекции жаропонижающими препаратами (Белокриницкая Т.Е. и др., 2011–2014).

В современной литературе отсутствует детальный анализ дальнейшего течения беременности после гриппа, перенесенного матерью в разные сроки гестации.

Отмечено, что после гриппа A(H1N1)pdm09, перенесенного в I триместре гестации, последующее течение беременности в целом не отличалось от не заболевших. С одинаковой частотой развились преэклампсия, угроза прерывания беременности, гестационные анемии, гестационные пиелонефриты, многоводие, субкомпенсированная форма хронической плацентарной недостаточности, хроническая ги-

поксия плода, синдром задержки роста плода (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., 2014) (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Течение беременности и родов после гриппа А(Н1N1)рdт09, перенесенного в I триместре гестации

Осложнения беременности	Женщины, не заболевшие гриппом А(Н1N1)рdт09, %	Женщины, перенесшие грипп А(Н1N1)рdт09, %
Невынашивание беременности в I–II триместрах	0,5	18*
Угроза прерывания беременности	23	25,9
Гестационная анемия	10	7,4
Гестационный пиелонефрит	2	1,9
Преэклампсия	5	4,6
Многоводие	4	2,8
Маловодие	2	4,6*
Хроническая гипоксия плода	21	27,8
Синдром задержки роста плода I степени	4	3,7
Синдром задержки роста плода II степени	0	1,9*
Преждевременные роды	0	0,9*
Роды в срок	100	99,1

* Различия статистически значимы ($p \chi^2 < 0,05$).

У пациенток с гриппом в I триместре гестации в 2,3 раза чаще развивалось маловодие, была выше частота преждевременных родов и синдрома задержки роста плода II степени; у не заболевших данные осложнения не зарегистрированы.

Зарубежные авторы также отмечают, что у матерей с гриппом повышена частота преждевременных родов и задержки роста плода (Uchida N., Ohyama K., Bessho T. et al., 2012; Meijer W.J., van Noortwijk A.G., Bruinse H.W., Wensing A.M., 2015). Так, у 1581 невакцинированной и впоследствии заболевшей гриппом матери 12,1% детей родились недоношенными, 8,8% — с массой тела менее 2500 г, 8,2% — имели признаки задержки внутриутробного развития (Richards J.L., Hansen C., Bredfeldt C. et al., 2013).

По данным большого популяционного исследования, включавшего 111 158 новорожденных от 107 889 матерей, при сезонном гриппе увеличен риск рождения малых для гестационного возраста младенцев в 1,59 раза по сравнению с не заболевшими гриппом беременными (Hansen C., Desai S., Bredfeldt C. et al., 2012).

Грипп в II и III триместре беременности

Невынашивание беременности — осложнение, которое чаще развивалось после гриппа, перенесенного в II триместре гестации: частота в 8 раз больше, чем у не заболевших в период эпидемии женщин, и в 5 раз выше после гриппозной инфекции в III триместре (табл. 3.2).

Таблица 3.2. Течение беременности после гриппа A(H1N1)pdm09, перенесенного в II и III триместре гестации

Осложнения беременности	Беременные, не заболевшие гриппом A(H1N1)pdm09, %	Беременные, перенесшие грипп A(H1N1)pdm09, %	
		в II триместре	в III триместре
Невынашивание	0,5	4,3	0,84*
Маловодие	2	16,5	11,2
Многоводие	4	4,6	4,2
Хроническая гипоксия плода	21	36	23,1*
Синдром задержки роста плода	4	8	6,2
Преэклампсия	0,5	30	15*
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	0	1,79	1,4
Холестаз беременных	0	0	1,75

* Различия статистически значимы между группами пациенток, перенесших грипп в II и III триместре гестации ($p < 0,05$).

Из патологических состояний амниона характерным осложнением для гриппа было маловодие, которое развивалось практически с одинаковой частотой после заболевания матери в II и III триместрах (16,5 и 11,2% соответственно). При сравнении частоты встречаемости олигогидрамниона у не заболевших в период эпидемии беременных, после гриппа маловодие регистрировалось чаще (соответственно в 8,3 и в 5,6 раза в II–III триместре). Различий в частоте развития многоводия у пациенток с гриппом в II–III триместре гестации и у не заболевших беременных не выявлено.

После гриппа у матери в II триместре гестации в 1,7 раза чаще, чем при ОРВИ в III триместре, развивалась хроническая гипоксия плода, в 2 раза чаще — преэклампсия. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты одинаково часто встречалась у пациенток с гриппом в анамнезе и не отмечена у не заболевших гриппом беременных. Холестаз беременных развился у 1,75% больных гриппом в III триместре гестации (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., 2014).

Наибольшее число акушерских и перинатальных осложнений отмечено у женщин, вступивших в роды или родоразрешенных по медицинским показаниям в разгар инфекционного заболевания и в восстановительный период (4 нед). В этой клинической группе роды в срок были у 89,9%, преждевременными — у 10,1% беременных. Беременность осложнилась преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в 1,75% случаев, преждевременным излитием околоплодных вод — в 38,4%, частота кесаревых сечений составила 17,8% (в группе не заболевших гриппом — 4%) ($p < 0,05$). Тяжелые нарушения гемостаза и микроциркуляции как проявление геморрагического синдрома у пациенток с гриппом привели к тому, что в послеродовом периоде у 21,3% сформировались гематомы малого таза как после кесарева сечения, так и при родах *per vias naturalis*.

Роды в разгар заболевания являются серьезным фактором перинатального риска. У детей от матерей с гриппом в 84% случаев были нарушения адаптации в раннем неонатальном периоде, у 15% — врожденная пневмония, у 79% — церебральная ишемия, у 15% — гипербилирубинемия, у 30% — вегето-висцеральный синдром, по 7% новорожденных имели РДС, геморрагический и судорожный синдромы (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю., 2014).

Таким образом, пандемический грипп является значимым фактором риска репродуктивных нарушений и потерь, различающихся в зависимости от триместра гестации. Инфекция, перенесенная на сроке 5–7 нед, приводит к формированию летальных пороков (0,7% случаев) и самопроизвольному прерыванию беременности (1,3%). Исходы беременности после гриппа А(H1N1)pdm09, перенесенного матерью в I триместре гестации, соответствовали правилу «все или ничего». После пандемического гриппа в II триместре беременности характерными осложнениями явились невынашивание, маловодие, хроническая гипоксия и/или задержка роста плода, преэклампсия. Последующее течение беременности у женщин с гриппом в III триместре гестации характеризовалось меньшим числом осложнений, чем при инфекции, перенесенной в II триместре: частота недонашивания беременности, преэклампсии, хронической гипоксии плода была кратно реже. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты одинаково часто встречалась у пациенток с гриппом в II и III триместре гестации (1,79 и 1,4% соответственно) и не отмечена у женщин, заболевших в I триместре. Холестаз беременных развился с частотой 1,75% только у матерей, переболевших гриппом в III триместре беременности.

Акушерские и перинатальные исходы после перенесенной грипп-ассоциированной пневмонии

После грипп-А(H1N1)-ассоциированной пневмонии в I триместре гестации 0,83% женщин прервали беременность искусственным абортom, опасаясь отрицательного действия инфекции и лекарственных препаратов на плод. У 2,5% больных вирусно-бактериальной пневмонией в острый период заболевания произошли самопроизвольные выкидыши в сроки до 12 нед. В 3,3% случаях осложненного течения гриппа проведено прерывание беременности путем малого кесарева сечения на сроках 23–26 нед гестации на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности, выраженного геморрагического синдрома у матери и внутриутробной гибели плода, когда было сложно исключить преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты. Впоследствии выявлено, что причиной антенатальных кровотечений и гибели плодов у этих беременных был острый геморрагический плацентит без признаков преждевременной отслойки плаценты (Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014).

В дальнейшем осложненное течение беременности отмечалось у 95,5% матерей, перенесших грипп-ассоциированную пневмонию, и у 54% пациенток с неосложненным гриппом. Виды и частота осложнений при беременности представлены в табл. 3.3.

Таблица 3.3. Осложнения при беременности у матерей, перенесших пандемический грипп А(H1N1)09

Осложнение	Беременные с гриппозной пневмонией, %	Беременные с неосложненным гриппом, %	Не заболевшие гриппом женщины, %
Угроза прерывания беременности	25,5	25	3
Отеки и/или протеинурия, гестационная гипертензия	24,5	24	10
Умеренная преэклампсия	2,7	2	0,5
Тяжелая преэклампсия	0,9*	0	0
Холестаз беременной	7,3*	0	0
Гестационная анемия	66,4*	17	10
Гестационный пиелонефрит	10,0*	6	2
Обострение хронических экстрагенитальных заболеваний	11,8	14	1

* Различия статистически значимы между группами с осложненным и неосложненным гриппом ($p\chi^2 < 0,05$).

После перенесенной вирусно-бактериальной пневмонии у матери впоследствии чаще развивались тяжелая преэклампсия и холестаз беременной. В постэпидемическом периоде у этих беременных в 3,9 раза чаще регистрировалась гестационная анемия (66,4%), в 1,7 раза — гестационный пиелонефрит (10%) по сравнению с женщинами, переболевшими неосложненными формами гриппа. Отметим, что среди пациенток, перенесших вирусно-бактериальную пневмонию в III триместре беременности, гестационный пиелонефрит впоследствии был диагностирован в 6,4 раза чаще (15,4%), чем при осложненном гриппе в II триместре гестации (2,4%).

На повышенную частоту развития преэклампсии при респираторных вирусных инфекциях указывают многие авторы. По мнению Д.М. Калиматовой, Е.П. Шатуновой (2015), ключевым механизмом в развитии преэклампсии является повреждение эндотелия при инфицировании вирусами. Основным пусковым механизмом эндотелиальной дисфункции и последующих осложнений беременности — гипоксия, развивающаяся в тканях маточно-плацентарной системы. Уровень сосудисто-эндотелиальных факторов, которые могут проявляться либо быть следствием перенесенных ОРВИ, в том числе гриппа, коррелирует с процессами ангиогенеза плаценты и функциональной активностью трофобласта.

После перенесенных грипп-ассоциированных пневмоний повышена частота развития хронической гипоксии (68,2%) и задержки роста плода (13,8%) в 2,1 раза по сравнению с беременными со среднетяжелыми неосложненными формами гриппа (33 и 6,8% соответственно). Установлено, что риск развития данных перинатальных осложнений увеличивается со сроком гестации. После тяжелой гриппозной инфекции в III триместре беременности частота выявления хронической гипоксии плода достигает 74%, задержки роста плода — 16%, что выше по сравнению с II триместром (63 и 12% соответственно).

В основе развития указанных перинатальных осложнений лежит плацентарная недостаточность, о чем свидетельствуют результаты ультразвукового исследования маточного кровотока при беременности и патоморфологические исследования последов после родов. Установлено, что у матерей с гриппом в II триместре гестации, по сравнению с не заболевшими беременными, повышалось сопротивление в правой маточной артерии ($2,52 \pm 0,052$ и $2,34 \pm 0,063$ усл.ед. соответственно; $p < 0,05$), чаще регистрировались гипертонус матки (20,6 и 5,2% соответственно; $p < 0,05$), утолщение плаценты (22,2 и 6,9% соответственно; $p < 0,05$) и обвитие пуповины вокруг шеи плода (19,1

и 2,2% соответственно; $p < 0,05$). Данные изменения происходили на фоне увеличения содержания в плазме крови среднемолекулярных пептидов и активации процесса перекисного окисления липидов, приводящей к повышению концентрации малонового диальдегида и снижению содержания α -токоферола. По мере прироста титра противогриппозных антител отмечено угнетение гормонопоза в фетоплацентарном комплексе: снижались концентрации хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, прогестерона, эстриола, дегидроэпиандростерона с одновременным увеличением уровней серотонина и кортизола. Сделано заключение, что в развитии нарушений кровотока на уровне маточных артерий и патогенезе структурных изменений фетоплацентарной системы важную роль играют повышение титра противовирусных антител, содержания эндотоксинов, серотонина, продуктов липопероксидации, а также гормональный дисбаланс, в совокупности приводящие к изменению сосудистого тонуса и альтерации стенок маточно-плацентарных кровеносных сосудов (Гориков И.Н., 2012).

При патоморфологическом исследовании последов от женщин, перенесших грипп в различные сроки гестации и завершивших беременность преждевременными или срочными родами, установлено, что при заболевании матери в I и II триместре гестации в плаценте преобладали хронические инволютивно-дистрофические изменения на фоне напряжения или истощения компенсаторно-приспособительных реакций. После гриппа в III триместре беременности, независимо от его степени тяжести, отмечены выраженные признаки острых дисциркуляторных нарушений с патологической прибавкой массы плаценты за счет выраженного отека, обширных межворсинчатых гематом, пареза сосудов, тромбозов, которые и явились морфологическим субстратом осложненной беременности (Тарбаева Д.А., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И., Трубицына А.Ю., 2014).

Патология амниона развилась у 24,5% матерей после перенесенной вирусно-бактериальной пневмонии и у 18% — после несложного течения гриппа. Многоводие, по-видимому, не является характерным осложнением тяжелого гриппа, и частота его развития не зависит от срока беременности, при котором возникло инфекционное заболевание. Так, после пандемического гриппа A(H1N1)pdm09 в II триместре беременности многоводие впоследствии диагностировано у 4% женщин со среднетяжелым гриппом. После гриппа в III триместре полигидрамнион впоследствии выявлен у 4,6% беременных с пневмониями, у 7,1% — с инфекционным заболеванием средней степени тяжести.

Маловодие развивалось в 1,7 раза чаще у пациенток, перенесших вирусно-бактериальную пневмонию (21,8%), в сравнении с беременными с неосложненным течением гриппа (13%). Олигогидрамнион осложнял беременность чаще после гриппозной инфекции в III триместре гестации и после осложненной пневмонией пандемического гриппа диагностировался в 1,5 раза (29,2%) чаще, чем при среднетяжелых формах заболевания (19%). При пандемическом гриппе в II триместре маловодие выявлялось практически с одинаковой частотой у женщин с вирусно-бактериальной пневмонией (12,2%) и при неосложненном течении инфекционного процесса (10%).

Таким образом, последующее течение беременности у женщин, перенесших вирусно-бактериальную пневмонию на фоне гриппа A(H1N1)pdm09, чаще осложнялось развитием тяжелой преэклампсии, холестаза беременных, гестационной анемии, гестационного пиелонефрита, хронической гипоксии плода, синдрома задержки роста плода, маловодия.

Влияние тяжелых форм гриппа A(H1N1)pdm09 на течение родов и послеродового периода

Большинство авторов указывают на повышение частоты преждевременных родов при гриппе (Шехтман М.М., 2008; Долгушина Н.В., Макацария А.Д., 2009; Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014; Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013; *Uchida N., Ohyama K., Bessho T. et al.*, 2012; *Richards J.L., Hansen C., Bredfeldt C. et al.*, 2013; *Meijer W.J., van Noortwijk A.G., Bruinse H.W., Wensing A.M.*, 2015).

У беременных с вирусной пневмонией повышена частота оперативных родоразрешений, что обусловлено большим количеством акушерских и перинатальных осложнений (преэклампсией, тяжелым холестазом, синдромом задержки роста плода, гипоксией плода и др.). Экстренное кесарево сечение в остром периоде заболевания проводится, главным образом, по поводу осложнений, возникших на фоне тяжелой полиорганной недостаточности у матери, геморрагического плацентита или преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и острого дистресса плода, а также при агональном состоянии матери (Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014; Сандакова Е.А., Садовниченко Е.А., Фельдблюм И.В., Четвертных Л.А., 2012; *Mosby L.G., Rasmussen S.A., Jamieson D.J.*, 2011; *Liu S.L., Wang J., Yang X.H. et al.*, 2013; *Yudin M.H.*, 2014).

При оперативных родах в разгар грипп-ассоциированной пневмонии высок риск массивного коагулопатического маточного кровотечения

(до 25%). Следует отметить, что любой вид родоразрешения женщин в острый период осложненного гриппа A(H1N1)pdm09 сопряжен с прогрессированием симптомов полиорганной недостаточности, риском материнской летальности, высокой частотой акушерских осложнений.

При развитии спонтанной родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии роды целесообразно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода. Следует проводить тщательное обезболивание, детоксикационную и антибактериальную терапию, респираторную поддержку. При необходимости во втором периоде родов — своевременно применить вакуум-экстракцию плода. В третьем периоде родов проводят профилактику кровотечения внутривенным введением утеротоников и транексамовой кислоты и строгий учет кровопотери. В раннем послеродовом периоде внутривенно капельно вводят утеротоники по протоколу ведения пациенток высокого риска по акушерскому кровотечению, продолжают терапию гриппа и пневмонии, начатую до родов.

Тяжелые нарушения гемостаза и микроциркуляции у пациенток с тяжелым гриппом приводят к тому, что в послеродовом периоде формируются гематомы малого таза (после кесарева сечения) и мягких тканей родовых путей (при родах *per vias naturalis*) (частота — 7,3%). Хроническая гематометра в 3,6 раза осложнила течение послеродового периода у рожениц с вирусно-бактериальной пневмонией (10,9%) по сравнению с матерями со среднетяжелой формой течения гриппа (3%). Важно подчеркнуть, что данное осложнение развивалось только у пациенток, находившихся в остром периоде заболевания. Острый эндометрит чаще осложняет течение послеродового периода у женщин с гриппозной пневмонией (2,7 против 0,5% в группе со среднетяжелой формой заболевания).

Таким образом, прерывание беременности или родоразрешение у женщин в разгар осложненного гриппа A(H1N1)pdm09 сопряжено с прогрессированием полиорганной недостаточности, риском материнской летальности, высокой частотой акушерских осложнений. Течение родов и послеродового периода у матерей с осложненным течением пандемического гриппа в разгар заболевания и в постэпидемический период в II и III триместре гестации чаще сопровождалось осложнениями, такими как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, внутриутробная гибель плода на фоне тяжелой полиорганной недостаточности, коагулопатическое маточное кровотечение на фоне острого ДВС-синдрома, гематомы малого таза и мягких тканей родовых путей, хроническая гематометра, острый эндометрит.

При относительно благоприятном течении гриппа, отсутствии показаний к прерыванию беременности и досрочному родоразрешению возможно ее пролонгирование. Особо отметим, что сама по себе вирусно-бактериальная пневмония при гриппе не является показанием к прерыванию беременности. Основанием для данного вывода служат удовлетворительные результаты исходов беременности, отсутствие потерь плодов в III триместре беременности, а также усугубление тяжести течения гриппа A(H1N1)pdm09 с развитием полиорганной недостаточности в связи с досрочным родоразрешением в разгар заболевания. Досрочное родоразрешение следует проводить только при возникновении акушерских осложнений (прогрессирующей гипоксии плода, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, тяжелой преэклампсии и т.п.), предагональном состоянии женщины при живом плоде.

В случае спонтанного развития родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути с мониторингом контролем состояния матери и плода, профилактикой акушерских кровотечений и инфекционных пуэрперальных осложнений.

Перинатальные исходы после пандемического гриппа

О высокой частоте осложнений у новорожденных от матерей с гриппом сообщено в многочисленных источниках литературы. Все авторы едины во мнении, что гриппозная инфекция у матери повышает риск задержки внутриутробного развития плода, малой массы тела при рождении, пневмопатий новорожденных, перинатальных поражений ЦНС, антенатальной гибели плода (Сандакова Е.А., Садовниченко Е.А., Фельдблюм И.В., Четвертных Л.А., 2012; Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013; Романовская А.В., Малеев В.В., Хворостухина Н.Ф., 2014; Hansen C., Desai S., Bredfeldt C., Cheetham C. et al., 2012; Håberg S.E., Trogstad L., Gunnes N., Wilcox A.J. et al., 2013; Liu S.L., Wang J., Yang X.H., Chen J. et al., 2013; Richards J.L., Hansen C., Bredfeldt C., Bednarczyk R.A. et al., 2013).

У детей от матерей с осложненным гриппом массо-ростовые показатели были ниже, чем от беременных с неосложненным гриппом и у не заболевших (табл. 3.4).

Выявлены различия в массе тела новорожденных от матерей, перенесших вирусно-бактериальную пневмонию, в зависимости от триместра гестации, в котором возник осложненный грипп. Наименьшая

Таблица 3.4. Антропометрические показатели новорожденных исследуемых групп, $M \pm m$

Показатель	Грипп, осложненный пневмонией	Среднетяжелый грипп	Незаболевшие беременные	$P_{1,2}$	$P_{2,3}$	$P_{1,3}$
Масса, г	3041,2±77,3	3332,7±54,9	3302,5±38,2	0,003*	0,653	0,004*
Рост, см	50,0±0,4	51,1±0,3	50,9±0,2	0,033*	0,669	0,036*

Примечания: $p_{1,2}$ — значимость различий между группами 1 и 2; $p_{2,3}$ — значимость различий между группами 2 и 3; $p_{1,3}$ — значимость различий между группами 1 и 3; * — различия статистически значимы.

масса тела при рождении была у детей от матерей с пневмонией в II триместре беременности $2862,6 \pm 10,5$ г ($p_{1,2} = 0,000$), после пневмонии в I триместре — $3257,8 \pm 20,3$ г ($p_{1,3} = 0,493$), в III триместре — $3106,5 \pm 61,2$ г ($p_{2,3} = 0,016$). Масса тела новорожденных от пациенток, перенесших среднетяжелые формы гриппа, не имела статистически значимых отличий и составила после гриппа в I триместре — $3438,6 \pm 47,3$ г, в II — $3323,5 \pm 63,3$ г, в III — $3325,1 \pm 41,9$ г.

Патологическая убыль массы тела в раннем неонатальном периоде с одинаковой частотой отмечалась у новорожденных от матерей с пневмониями (17,4%) и при гриппе средней степени тяжести (17%), что в 2 раза превышало аналогичный показатель у младенцев от не заболевших в период эпидемии матерей (7%).

Перенесенная вирусно-бактериальная пневмония на фоне пандемического гриппа в период беременности оказывает влияние и на темпы роста внутриутробного плода (табл. 3.5). После гриппозной пневмонии у матери в 2,6 раза чаще, чем при неосложненном гриппе, рождались младенцы с задержкой внутриутробного развития (15,6% и 6% соответственно) и в 1,11 раза — с пренатальной гипотрофией (84,5% и 94% соответственно). Отметим, что при среднетяжелом течении гриппа эти показатели не имели отличий от детей, рожденных не заболевшими в период эпидемии женщинами.

Таблица 3.5. Пропорциональность физического развития новорожденных в исследуемых группах

Физическое развитие	Грипп, осложненный пневмонией, %	Среднетяжелый грипп, %	Не заболевшие беременные, %	$P\chi^2_{1,2}$	$P\chi^2_{2,3}$	$P\chi^2_{1,3}$
Пропорциональное развитие	84,5	94	95	0,029*	0,756	0,014*
Задержка роста плода	15,5	6	5	0,029*	0,756	0,014*

Примечание: $p_{1,2}$ — значимость различий между группами 1 и 2; $p_{2,3}$ — значимость различий между группами 2 и 3; $p_{1,3}$ — значимость различий между группами 1 и 3; * — различия статистически значимы.

Период ранней постнатальной адаптации был физиологическим у 83% младенцев от незаболевших матерей, у 47,3% ($p=0,000$) новорожденных от матерей, перенесших вирусно-бактериальную пневмонию, у 60% ($p=0,0003$) детей от женщин с неосложненным течением гриппа. В табл. 3.6 представлены переходные состояния, нарушающие период ранней адаптации у новорожденных от матерей сравниваемых клинических групп.

Таблица 3.6. Переходные состояния новорожденных в раннем неонатальном периоде

Переходное состояние	Грипп, осложненный пневмонией, %	Среднетяжелый грипп, %	Не заболевшие беременные, %
Транзиторная полицитемия	1,8	3	0
Токсическая эритема	0,9	1	0
Транзиторная гипербилирубинемия	16,4 ^{*1-3}	18 ^{*2-3}	5
Транзиторная дисфункция миокарда	9,1 ^{*1-3}	4	1
Анемия	1,8	3	0
Вегето-висцеральный синдром	4,5 ^{*1-3}	4 ^{*2-3}	0

Примечание: *1–3 — статистически значимые различия между 1 и 3 группами; *2–3 — статистически значимые различия между 2 и 3 группами.

У новорожденных от женщин, перенесших пандемический грипп, по сравнению с незаболевшими, значительно чаще отмечались транзиторная гипербилирубинемия, транзиторная полицитемия, токсическая эритема, транзиторная дисфункция миокарда, анемия, вегето-висцеральный синдром. Транзиторная дисфункция миокарда в 2,3 раза чаще осложняла течение периода новорожденности у детей от женщин с тяжелым осложненным гриппом (9,1%) по сравнению с группой среднетяжелого течения заболевания (4%).

Патологические состояния отмечены в 3,1 раза чаще у новорожденных от матерей с гриппом, осложненным пневмонией (52,7%), в 2,4 раза чаще — у младенцев от женщин со среднетяжелой формой течения инфекции (40%) относительно 17% детей — от не заболевших в период эпидемии женщин. Частота и основные патологические синдромы, развившиеся у этих младенцев в раннем неонатальном периоде, представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7. Структура основных патологических состояний, выявленных у новорожденных

Патологическое состояние	Грипп, осложненный пневмонией, %	Среднетяжелый грипп, %	Незаболевшие беременные, %	$p\chi^2_{1,2}$	$p\chi^2_{2,3}$	$p\chi^2_{1,3}$
Церебральная ишемия	30* ¹⁻³	20* ²⁻³	7	0,096	0,007*	0,000*
Внутрижелудочковые кровоизлияния	3,6* ¹⁻³	1	0	0,211	0,316	0,05*
Судорожный синдром	4,5* ¹⁻³	3* ²⁻³	0	0,559	0,003*	0,031*
Респираторный дистресс-синдром	1,8	2	0	0,923	0,155	0,176
Внутриутробная пневмония	11,8* ¹⁻³	6* ²⁻³	0	0,142	0,013*	0,000*

Примечание: $p_{1,2}$ — значимость различий между группами 1 и 2; $p_{2,3}$ — значимость различий между группами 2 и 3; $p_{1,3}$ — значимость различий между группами 1 и 3; * — различия статистически значимы.

Церебральная ишемия как следствие хронической гипоксии плода явилась ведущим нарушением у новорожденных от матерей, перенесших пандемический грипп, и регистрировалась в 4,2 раза чаще у детей от матерей с пневмониями (30%), в 2,9 раза чаще — от беременных со среднетяжелой формой гриппа (20%) по сравнению с младенцами в группе не заболевших гриппом женщин (7%).

Согласно исследованиям А.А. Григоренко и соавт. (2014), причиной церебральной ишемии у новорожденных при респираторной вирусной инфекции у матери является значительное внутриутробное нейротоксическое и ангиотоксическое влияние вирусных агентов и продуктов их метаболизма. В постнатальном периоде у этих детей длительно определялись признаки гипервозбудимости и двигательных нарушений, чаще регистрировались эхографические маркеры незрелости головного мозга при отсутствии достоверных изменений сосудистого сопротивления в средней мозговой артерии. У погибших детей от матерей с вирусной респираторной инфекцией морфологически обнаруживались участки повышения коллагенизации кровеносных сосудов мягкой мозговой оболочки, альтеративные изменения нейронов, глиальных клеточных элементов и эпендимоцитов боковых желудочков головного мозга, выраженный периваскулярный отек, резко выраженное полнокровие сосудов и сосудистого сплетения, а также мелкие геморагии.

Вторым по частоте патологическим состоянием новорожденных, матери которых перенесли пандемический грипп, была внутриутробная пневмония. Данное осложнение регистрировалось у детей от матерей с пневмониями в 2 раза чаще, чем при неосложненном гриппе и

ОРВИ, составило 11,8 и 6,0% соответственно и не встречалось в группе незаболевших.

Внутрижелудочковые кровоизлияния в 3,6 раза чаще диагностированы у детей от матерей с гриппозной пневмонией (3,6%) в отличие от группы неосложненного течения вирусной инфекции (1%).

Судорожный синдром развивался в 1,5 раза чаще у новорожденных, матери которых перенесли пневмонию во время беременности (4,5%), по сравнению с детьми от женщин со среднетяжелыми формами гриппа во время беременности (3%).

Респираторный дистресс-синдром выявлен практически с одинаковой частотой в группах детей, матери которых перенесли тяжелый грипп с пневмонией (1,8%) и грипп средней степени тяжести (2%).

На повышенную частоту описанных выше перинатальных осложнений при гриппе у матери указывают и другие авторы (Гориков И.Н., Резник В.И., 2005; Сандакова Е.А., Садовниченко Е.А., Фельдблюм И.В., Четвертных Л.А., 2012; Романовская А.В., Малеев В.В., Хворостухина Н.Ф., 2014; Hansen C., Desai S., Bredfeldt C. et al., 2012; Häberg S.E., Trogstad L., Gunnes N., Wilcox A.J et al., 2013; Liu S.L., Wang J., Yang X.H. et al., 2013; Richards J.L., Hansen C., Bredfeldt C., Bednarczyk R.A. et al., 2013). В основе всех перинатальных нарушений лежат многочисленные патофизиологические механизмы, обусловленные вирусной инфекцией у матери: цитокиновый «шторм» и активация процессов липопероксидации с повреждением клеточных мембран, дисфункция эндотелия и гемореологические расстройства, нарушение эндокринного баланса и метаболический дисбаланс, в конечном итоге приводящие к нарушению функций и структуры плаценты как основного органа жизнеобеспечения плода (Гориков И.Н., 2012; Романовская А.В., Малеев В.В., Давыдов А.И., Михайлова Е.В., 2014; Романовская А.В., Малеев В.В., Хворостухина Н.Ф., 2014; Тарбаева Д.А., Белокрыницкая Т.Е., Анохова Л.И., Трубицына А.Ю., 2014; Uchide N., Ohyama K., Bessho T. et al., 2012).

В период новорожденности возникли осложнения примерно у трети детей (29,4%) от матерей с гриппом, что потребовало их перевода на второй этап лечения и реабилитации (16,4% — от беременных с гриппозными пневмониями и 13% — от женщин со среднетяжелым течением гриппа).

Таким образом, у 52,7% новорожденных от матерей, перенесших вирусно-бактериальные пневмонии, были нарушения в неонатальном периоде (церебральную ишемию, внутриутробную пневмонию, внутрижелудочковые кровоизлияния, судорожный синдром, транзиторную дис-

функцию миокарда), в связи с чем 16,4% младенцев были переведены на второй этап лечения. В группе пациенток со среднетяжелыми формами течения гриппа А(H1N1) данные показатели были несколько ниже (40 и 13% соответственно), однако они имели статистически значимые отличия от таковых у не заболевших гриппом матерей (17 и 0% соответственно).

Морфологические исследования при гриппе А(H1N1)pdm09

Гистологические исследования abortивного материала при ранних потерях беременности на фоне гриппа выявили наличие тяжелых нарушений во внезародышевых органах эмбриона. Морфологически вирусное поражение децидуальных клеток и трофобласта характеризовалось резким увеличением размеров клеток (в 2–4 раза), цитоплазма которых была слабооксифильной с базофильной зернистостью, в части случаев — плотной ацидофильной, ядра крупные, светлые, с наличием цитоплазматических включений (рис. 3.4, см. цв. вклейку). В базальной пластинке присутствовали зоны коагуляционного некроза, умеренная лимфоцитарная воспалительная инфильтрация с примесью макрофагов и плазматических клеток (см. рис. 3.5), в сосудах — выраженные муфтообразные периваскулярные инфильтраты, деструктивные изменения эндотелия, дезорганизации волокон стромы (базальный децидуит). Строма ворсин — с отеком, фибропластической реакцией, лимфоцитарной инфильтрацией (рис. 3.5, см. цв. вклейку). В хориальном эпителии выявлены скопления клеток с крупными светлыми ядрами и слабооксифильной цитоплазмой. В сосудах ворсин — отек эндотелия с аналогичным укрупнением клеток, сращивание, дистрофические изменения стенок (рис. 3.6, см. цв. вклейку). Во всех случаях определялись кровоизлияния различной степени давности (Белокриницкая Т.Е., Золотухина А.О., Кошмелева Е.А. и др., 2011).

Таким образом, грубые морфологические признаки вирусного поражения децидуальных клеток и трофобласта в I триместре беременности (увеличение размеров клеток в 2–4 раза, зоны коагуляционного некроза в базальной пластинке, выраженные периваскулярные инфильтраты в сосудах, деструктивные изменения эндотелия и дезорганизация волокон стромы — базальный децидуит) стали причиной высокой частоты спонтанных прерываний беременности и несостоявшихся выкидышей. Если включались компенсаторные механизмы и беременность пролонгировалась, у этих матерей впоследствии чаще развивались маловодие, задержка роста плода и преждевременные роды.

Плацента обеспечивает обмен веществ между организмом матери и плодом, служит надежным барьером, препятствующим взаимному проникновению клеток матери и плода, что является определяющим фактором в целом комплексе естественных механизмов, создающих иммунную защиту плода, нормальное течение беременности и постнатального периода (Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А., 1999; Милованов А.П., 2002). ОРВИ, возникающие во время беременности, не только влияют на организм матери как сильный иммунный фактор, но и нарушают равновесие в системе «мать—плацента—плод», снижают компенсаторные возможности плаценты, способствуя развитию плацентарной недостаточности и воспалительных изменений в последе, что в свою очередь, влечет за собой изменения в состоянии здоровья будущего ребенка. При изучении раннего неонатального периода детей, родившихся от переболевших гриппом А(Н1N1)рdm09 женщин, установлено, что частота патологических состояний у новорожденных повышена при вирусной инфекции в II триместре беременности (Тарбаева Д.А., Костинов М.П., Иозефсон С.А. и др., 2012).

Был проведен анализ гистологических исследований 95 последов родильниц с гриппом А(Н1N1)рdm09 в анамнезе. Из них 23,2% (22/95) составили плаценты женщин с гриппом, осложненным вирусно-бактериальной пневмонией в анамнезе, 27,3% (26/95) плацент — от матерей со среднетяжелым гриппом, 49,5% (47/95) — от пациенток с гриппом легкой степени. В III триместре инфицировались гриппом 96% (91/95) женщин, 4% (4/95) — в II триместре. Для сравнения были взяты 44 последа от не заболевших ОРВИ беременных в этот же период, отобранных сплошным методом (Тарбаева Д.А., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И., Трубицына А.Ю., 2014).

Морфологические исследования последов проведены в детском отделении Государственного учреждения здравоохранения (ГУЗ) «Краевое патолого-анатомическое бюро г. Читы» (начальник — канд. мед. наук Н.Н. Чарторижская) по стандартной методике с последующим составлением паспорта плаценты с использованием экспертно-компьютерной системы прогнозирования состояния здоровья детей (Автандилов Г.Г., 2002; Милованов А.П., 2002).

Изменения плаценты и степень их выраженности оценивались по следующим параметрам:

- внутриутробное инфицирование;
- аномалии формообразования последа;
- компенсаторно-приспособительные изменения;

- хроническая и острая плацентарная недостаточность;
- нарушение созревания ворсин.

В результате комплексной оценки выявлен риск для плода (минимальный, средний, высокий) постгипоксических поражений ЦНС, нарушения созревания внутренних органов, антенатального инфицирования или наличия врожденных пороков развития (табл. 3.8).

Изменения в плацентах выявлены у 100% в группе с пандемическим гриппом, в 65,9% — у не заболевших в период пандемии матерей ($p < 0,001$).

Таблица 3.8. Анализ заключений гистоморфологического исследования

Диагноз плаценты и степень его выраженности	Плаценты женщин, перенесших грипп (n=95), %	Плаценты незаболевших матерей (n=44), %	ОШ (95% ДИ)	$p\chi^2$
Низкий риск ВУИ	52,6 (50)	59 (26)	0,76 (-0,2-1,8)	>0,05
Средний риск ВУИ	46,3 (44)	41(18)	1,2 (0,2-3,1)	>0,05
Высокий риск ВУИ	1,1 (1)	0	-	-
Аномалия формообразования последа	54,7 (52)	40 (16)	2,1 (0,7-4,6)	<0,05*
Высокие компенсаторно-приспособительные изменения	91,5 (87)	100 (44)	-	<0,05*
Средние компенсаторно-приспособительные изменения	4,2 (4)	0	-	-
Низкие компенсаторно-приспособительные изменения	4,2 (4)	0	-	-
Хроническая компенсированная ПН	2,1 (2)	27 (12)	0,06 (от -2,8 до -3,1)	<0,05
Хроническая субкомпенсированная ПН	93,7 (89)	72,7 (32)	5,5 (1,7-8,1)	<0,05*
Хроническая декомпенсированная ПН	4,2 (4)	0	-	-
Острая компенсированная ПН	77,8 (74)	95,4 (42)	0,35 (-1,04-1,3)	<0,05*
Острая субкомпенсированная ПН	22,1 (21)	4,5(2)	5,9 (1,7-10,4)	<0,05*
Нарушение созревания ворсин	4,2 (4)	0	-	-

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; ВУИ — внутриутробное инфицирование; ПН — плацентарная недостаточность; * — статистически значимое различие.

Вероятность внутриутробного инфицирования детей в группе пандемического гриппа в целом была сопоставима с группой контроля (см. табл. 3.8). Низкий риск внутриутробного инфицирования регистрировался с одинаковой частотой у 52,6% детей от женщин с гриппом А(Н1N1)pdm09 и 59% — в группе незаболевших (ОШ — 0,76). Средний риск внутриутробного инфицирования был выше в 1,2 раза среди новорожденных от матерей с гриппом в анамнезе (ОШ — 1,2; 95% ДИ — 0,2–3,1), а высокий риск выявлен только у одной женщины (1,1%), перенесшей вирус-А(Н1N1)-ассоциированную пневмонию.

Аномалии формообразования последа в 2,1 раза чаще отмечены у пациенток с гриппом (54,7%), в отличие от неболевших (40%) ($p < 0,05$).

Степень выраженности компенсаторно-приспособительных изменений была высокой во всех последах не заболевших в период эпидемии женщин (100%) и в 91,5% наблюдений у матерей с пандемическим гриппом в анамнезе ($p < 0,05$). Морфологические маркеры компенсаторно-приспособительных реакций средней и низкой активности выявлены только у пациенток с пандемическим гриппом. Заметим, что средние компенсаторно-приспособительные изменения были обнаружены в 4,1% (3/73) последов родильниц с легким и среднетяжелым гриппом в анамнезе и у 4,6% (1/22) — при тяжелом течении гриппа. Слабовыраженные компенсаторно-приспособительные механизмы присутствовали только у 4 матерей с тяжелым течением гриппа (5,5%; 4/22) и привели у трех из них к преждевременному прерыванию беременности (на сроке 26–32 нед) и у 1 — к задержке роста плода II степени.

Признаки компенсированной хронической плацентарной недостаточности преобладали в плацентах незаболевших женщин в 13,5 раза чаще (27%) в сравнении с беременными с гриппозной инфекцией (2%) ($p < 0,05$). Относительный шанс выявления субкомпенсированной плацентарной недостаточности составил 5,5 (95% ДИ — 1,7–8,1) при сравнении последов женщин с гриппом в анамнезе (93,7%) и незаболевших (72,7%) ($p < 0,05$). Морфологические признаки декомпенсации реакций плаценты отмечены только в группе беременных, переболевших тяжелым гриппом (4%).

Не было выявлено повышенного риска развития острой компенсированной плацентарной недостаточности у переболевших гриппом матерей (ОШ — 0,35; 95% ДИ — 1,04–1,3), при этом риск развития у них острой субкомпенсированной плацентарной недостаточности был статистически значим и составил 5,9 (95% ДИ — 1,7–10,4).

Гистологические признаки нарушения созревания ворсин, проявлявшиеся наличием промежуточно-незрелых ворсин (2,1%) и диссоциированным типом их созревания (2,1%), обнаружены в только в плацентах женщин, переболевших тяжелым гриппом в II триместре, и ни у одной — в группе не заболевших вирусной инфекцией.

При оценке вероятности реализации патологии новорожденного на основе результатов морфологического заключения по плаценте установлено, что риск по антенатальному инфицированию был низким для половины младенцев от матерей с гриппом (50,5%) и всех детей от женщин без гриппа в анамнезе (100%). Средний (44,2%) и высокий (5,2%) риски угрожали только детям от матерей с гриппозной инфекцией в анамнезе (табл. 3.9).

Таблица 3.9. Риск осложнений для ребенка по данным гистологического исследования последов

Риск для ребенка		Плаценты женщин, перенесших грипп (n=95), абс. %	Плаценты незаболевших матерей (n=44), абс. %	ОШ (95% ДИ)	$p \chi^2$
Антенатальное инфицирование	Низкий	50,5 (48)	100 (44)	--	>0,05
	Средний	44,2 (42)	0	--	>0,05
	Высокий	5,2 (5)	0	--	>0,05
Врожденные пороки развития	Отсутствует	93,7 (89)	100 (44)	--	>0,05
	Средний	6,3 (6)	0	--	>0,05
Гипоксическое поражение ЦНС	Минимальный	31,5 (30)	63,6 (28)	0,3 (от -1,3 до -0,9)	<0,05*
	Средний	14,7 (14)	22,7 (10)	0,5 (-0,6-1,4)	>0,05
	Высокий	53,7 (51)	13,6 (6)	7,3 (1,9-8,9)	<0,05*

Примечание: ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительный интервал; * — статистически значимое различие.

Не обнаружено рисков нарушения созревания внутренних органов и врожденных пороков развития у 100% детей от незаболевших женщин и у 93,7% младенцев от матерей, перенесших грипп. Средний риск врожденных пороков развития зарегистрирован только в группе беременных с вирусной инфекцией в анамнезе (6,36%).

Высокая вероятность развития гипоксического поражения ЦНС отмечена у младенцев от матерей с гриппом — в 4 раза чаще, чем в группе незаболевших женщин (53,7 и 13,6% соответственно) ($p < 0,05$). Закономерно, что низкий риск гипоксического поражения ЦНС в 2 раза чаще прогнозировался для детей от незаболевших женщин (31,5 и 63,6% соответственно) ($p < 0,05$).

В результате анализа зависимости характера поражения плаценты от тяжести течения гриппозной инфекции выявлено, что при тяжелом гриппе относительный шанс внутриутробного инфицирования составляет 2 (95% ДИ — 0,6–4,6) по сравнению с легкими и среднетяжелыми вариантами течения вирусной инфекции (табл. 3.10). Аномальные формы последа отмечены чаще при среднетяжелом течении гриппа (67,2%), чем при легких (49%) и тяжелых (54,5%) формах заболевания. Явления хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности отмечены во всех группах (легкий грипп — 98%, среднетяжелый — 96%) с уменьшением частоты в 1,2 раза при осложненной форме инфекции (82%), причем чаще, чем при легкой форме, выявлялись признаки острой субкомпенсированной плацентарной недостаточности (27 против 15%).

Таблица 3.10. Осложнения для ребенка и плацентарные нарушения в зависимости от степени тяжести гриппа у матери

Тяжесть гриппа, степень риска	Легкая (n=47), %	Средняя (n=26), %	Тяжелая (n=22), %	ОШ (95% ДИ) 3-1	ОШ (95% ДИ) 2-1	ОШ (95% ДИ) 3-2
Средний риск внутриутробного инфицирования	42,5	42,3	59	2 (0,6–4,6)	0,9 (–0,1–2,6)	2 (0,6–4,9)
Аномалии формообразования последа	49	67,2	54,5	1,2 (0,2–3,4)	3,5 (1,2–6,5)	0,7 (–0,3–1,3)
Хроническая субкомпенсированная ПН	98	96	82	0,1 (от –2,3 до –0,2)	0,2 (–1,7–1,5)	0,5 (–0,7–5,9)
Острая компенсированная ПН	85	69	73	0,4 (–0,7–1,2)	0,4 (–0,9–0,6)	1,2 (0,16–3,8)
Острая субкомпенсированная ПН	15	31	27	2,1 (0,7–5,14)	2,5 (0,9–5,6)	0,8 (–0,1–2,9)
Средний риск антенатального инфицирования	42	21	63	2,3 (0,9–5,0)	2,1 (0,7–5,3)	1,1 (0,1–3,0)
Высокий риск гипоксического поражения ЦНС	40	58	77	2,5 (0,9–5,9)	1,7 (0,5–4,2)	2 (0,7–4,5)

Примечание: ОШ — отношение шансов (3–1 — при сравнении 3 и 1 групп; 2–1 — при сравнении 2 и 1 групп; 3–2 — при сравнении 3 и 2 групп); ДИ — доверительный интервал; ПН — плацентарная недостаточность.

Таким образом, морфологическими маркерами нарушений перинатальных исходов у родильниц с гриппом в анамнезе являются сниженные компенсаторно-приспособительные изменения в плаценте, субкомпенсированная плацентарная недостаточность, аномалии формообразования последа, гистологические предикторы антенатального инфицирования и гипоксического поражения ЦНС, которые прямо коррелируют со степенью тяжести инфекции.

В современной отечественной и зарубежной литературе имеются достаточно противоречивые сведения о влиянии гриппа у матери на состояние трофобласта и плаценты. Так, *S. Komine-Aizawa et al.* (2012) считают, что цитопатическое действие вируса A(H1N1)pdm09 на трофобласт минимально и повреждающее действие на плаценту незначительно. С другой стороны, И.Н. Гориков, В.И. Резник (2008) обнаружили, что при гриппе снижаются диаметр, площадь материнской поверхности и магистральных вен хориальной пластинки плаценты; преобладают альтеративные и воспалительные процессы в стенке кровеносных сосудов стволых, промежуточных ворсин, в окружающей их соединительной ткани. В пуповине более выражен отек, часто встречаются истончение стенки и расширение вены, в просвете которой выявляются эритроцитарные агрегаты, единичные лимфоциты, эритроциты (Белокриницкая Т.Е., Трубицына А.Ю., 2011).

Материнская смертность и акушерские случаи с высоким риском летального исхода (*near miss*) при гриппе A(H1N1)pdm09

Анализ случаев материнской смертности от гриппа и акушерских случаев, едва не завершившихся летальным исходом (*near miss*), в настоящее время находится в фокусе систематического изучения. Многочисленные исследования подчеркивают, что причинами летальности при гриппе являются ОРДС, дыхательная недостаточность, отек легких, отек головного мозга, септический шок, геморрагический синдром, полиорганная недостаточность (Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Мусаева Т.С., Гончаренко С.И., 2010; Михайлова Е.В., Салов И.А. и др., 2011; Гладков С.А., 2014; Романовская А.В., Малеев В.В., Давыдов А.И., Михайлова Е.В., 2014; *Boon L.H., Tahir V.A.*, 2010; *Mosby L.G., Rasmussen S.A., Jamieson D.J.*, 2011; *van Kerkhove M.D., Vandemaele K.A., Shinde V. et al.*, 2011; *Liu S.L., Wang J., Yang X.H. et al.*, 2013; *Yudin M.H.*, 2014; *Kash J.C., Taubenberger J.K.*, 2015).

И.Б. Заболотских и соавт. (2010) считают, что основным фактором риска летального исхода у беременных, больных гриппом A(H1N1), является развитие септического шока, характеризующегося низким индексом оксигенации (<140) и высоким баллом оценки повреждения легких по шкале *Murray* (>2,5). Дополнительными факторами риска неблагоприятного исхода служат высокие показатели по шкале оценки тяжести состояния APACHE II, APACHE III, SAPS 2, SAPS 3, SOFA.

Общепризнанные факторы риска неблагоприятных исходов гриппа у беременных — заболевание в III триместре гестации, фоновые заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, ожирение, родоразрешение путем кесарева сечения в разгар заболевания, запоздалая госпитализация и позднее начало противовирусной терапии (ВОЗ, 2010; Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др., 2014; Романовская А.В., Малеев В.В., Давыдов А.И. и др., 2014; *Mosby L.G., Rasmussen S.A., Jamieson D.J.*, 2011; *Kash J.C., Taubenberger J.K.*, 2015; *Meerhoff T.J., Simaku A., Ulqinaku D. et al.*, 2015).

В периоды предыдущих пандемий гриппа в 1918 и 1957 гг. у беременных также наблюдался повышенный уровень заболеваемости и летальности относительно общей популяции женщин (*Harris J.W.*, 1919; *Freeman D.W., Barno A.*, 1959). Причем во время пандемии гриппа 1918 г. смертность среди беременных достигала 27% (*Harris J.W.*, 1919). В одном из штатов США в период эпидемии гриппа 1957 г. смертность среди беременных достигала 50% от всех умерших женщин фертильного возраста (*Freeman D.W., Barno A.*, 1959).

Сведения о летальности беременных в период пандемии 2009–2010 гг. существенно разнятся. Так, доля беременных среди умерших от гриппа А(H1N1)pdm09 в эпидемический сезон 2009–2010 гг. в Москве составила $9,5 \pm 2,16\%$, в то время как в 2008–2009 гг. случаев смерти от гриппа беременных не было ($p < 0,05$). У беременных чаще регистрировали в качестве осложнения гриппа пневмонию ($18,6 \pm 0,31$ против $5,9 \pm 0,84\%$ при сезонном гриппе) ($p < 0,05$) (Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др., 2014). По данным метаанализов, учитывающих только лабораторно подтвержденные случаи заболевания гриппом в период последней пандемии 2009–2010 гг., установлено, что показатель летальности от гриппа среди пациенток в III триместре беременности максимален и достигает 16,9%, в то время как уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых не превышает 6% (*Boon L.H., Tahir M.A.*, 2010; *van Kerkhove M.D. et al.*, 2011). *E.L. Duryea, J.S. Sheffield* (2015) сообщают, что частота материнской смертности от гриппа в 2009–2010 г. в США составила 1%. По нашим сведениям, грипп А(H1N1)pdm09 являлся причиной смерти заболевших беременных в 0,12% случаев, что в 2,4 раза выше показателя в общей популяции (0,05%).

Были изучены случаи материнской смертности и факторы риска тяжелого течения пандемического гриппа А(H1N1)09, едва не закончившиеся летальным исходом (*near miss*) (Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Чарторижская Н.Н. и др., 2013). В исследование, про-

веденное одновременно в двух направлениях, была включена 221 беременная, среди которых — 3 умерших, у которых прижизненно в назофарингеальных образцах и посмертно в биологических тканях методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружены антитела к вирусу А(Н1N1). Выполнен анализ амбулаторных карт, обменно-уведомительных карт беременных, историй болезни, родов и протоколов патологоанатомических исследований (первое направление). Параллельно (второе направление) проведены опрос по специально разработанной анкете и анализ медицинской документации 18 беременных женщин и родильниц г. Читы и Забайкальского края, находившихся на лечении в ГУЗ «Краевая клиническая больница» и краевом перинатальном центре в период с 1 ноября по 31 декабря 2009 г., перенесших тяжелый пандемический грипп и едва не умерших от пневмонии и респираторного дистресс-синдрома взрослых (группа 1). У 61,1% (11/18) из них грипп подтвержден вирусологически, посредством определения РНК вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в носоглоточных смывах методом ПЦР. У 38,9% (7/18) вирусологические исследования проводились позднее чем через 4 дня от момента заболевания в связи с поздним обращением. При этом все заболевшие имели сходные симптомы и клинические проявления и контактировали с членами семьи и/или коллегами на работе с подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09. Группы сравнения составили 100 беременных и родильниц со среднетяжелым течением гриппа (неосложненными формами) и 100 беременных, не заболевших пандемическим гриппом, состоявших на диспансерном учете в это же время, отобранных сплошным методом и сопоставимых по возрасту и паритету (группы 2 и 3).

Средний возраст умерших беременных — 24,6 года (28, 24, 22). Длительность заболевания составила от 8 до 16 сут, период пребывания в стационаре — от 5 до 11 койко-дней. Вакцинации от сезонного гриппа ни у одной из умерших не проводилось. Обращает на себя внимание позднее обращение за медицинской помощью, предшествовавшее ему самолечение и запоздавшая госпитализация — более 5 сут от начала заболевания.

В клинической картине, независимо от давности манифестации заболевания, на первом плане отмечены явления быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности, резко выраженный синдром интоксикации. При рентгенографическом исследовании изменения в легких носили однотипный характер в виде усиления сосудистого рисунка, массивных облаковидных инфильтратов по всем легочным полям обоих легких, расширения корней легких. Инвазивная искусственная

вентиляция легких (ИВЛ) проводилась от нескольких часов до 4 сут. Смерть беременных наступила в разные сроки госпитализации: на 5-й (1/3), 9-й (1/3) и 11-й (1/3) день. Сроки гестации у умерших пришлись на II и III триместр и составляли 24–25 нед (1/3) и 31–32 нед (2/3).

Во всех случаях морфологически верифицирована вирусно-бактериальная пневмония. При постмортальных бактериологических исследованиях в целях идентификации этиологического фактора бактериальной пневмонии выявлены *Staphylococcus aureus* (2/3) и *Streptococcus pneumoniae* (1/3).

При аутопсиях погибших и последующем патоморфологическом исследовании отмечены макро- и микроскопические признаки тяжелой полиорганной недостаточности: дыхательной, церебральной, сердечно-сосудистой, печеночной, почечной, плацентарной (Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е., 2010).

Во всех наблюдениях диагностирован развернутый геморрагический синдром: на коже туловища была геморрагическая сыпь от точечных экхимозов до сливных эритем и крупных геморрагических элементов, которые локализовались на передней поверхности грудной клетки, живота, верхних конечностей. Кровоизлияния разной степени выраженности наблюдались в висцеральной и париетальной плевре, эндокарде левого желудочка сердца, брюшине.

Наибольшие морфологические изменения зарегистрированы со стороны дыхательных путей в виде катарально-геморрагического, частью с фиброзным компонентом, воспалительного процесса в верхних отделах дыхательной системы. Макроскопически наблюдались отек и гиперемия глотки, слизистая оболочка которой была синюшно-багровая, особенно в области дужек и гортаноглотки (рис. 3.7, см. цв. вклейку). Наблюдался отек гортани, особенно в области черпало-надгортанных складок, черпаловидных хрящей и ложных голосовых связок. Слизистая оболочка была полупрозрачной, слегка желтоватой, местами сморщенной (следствие бывшего при жизни отека), с множественными мелко-точечными, очаговыми и сливными кровоизлияниями, придающими ей пылающий вид.

Аналогичные изменения отмечены в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов (геморрагический трахеобронхит, ларинготрахеит). В просвете трахеи — умеренное количество желтовато-красного цвета слизи и мелкопенистой красновато-розовой жидкости.

При морфологическом исследовании в слизистой оболочке надгортанника, трахеи и крупных бронхов выявлены выраженная десквамация эпителия, очаговые некрозы эпителия со слабовыраженной

лейкоцитарной инфильтрацией в собственной пластинке слизистой оболочки и в подслизистом слое, где отмечено большое количество паретически расширенных полнокровных сосудов типа ангиоматоза, кровоизлияния в собственной пластинке слизистой оболочки, локализующиеся в проекции оголенной и частично некротизированной базальной мембраны.

Легкие были увеличены в размерах и массе (1200–1500 г каждое), поверхность их влажная, синевато-красноватого цвета, лаковая, на плевре — отпечатки ребер.

Ткань легких пестрого вида (большие пестрые легкие), полнокровная, синюшно-красная, с цианотичным оттенком, очаговыми и пятнистыми кровоизлияниями под плеврой. Поверхность влажная, при легком надавливании и сжатии стекает значительное количество пенистой красноватой жидкости. На большом протяжении легочная паренхима имеет резиновую консистенцию, плотность больше выражена в прикорневых отделах, поверхность темно-красная, с цианотичным оттенком и слегка заметной зернистостью. При пальпации легких отмечались очаговые уплотнения от 1,5 до 2,5 см в диаметре с нечеткими границами, светловато-серого, серо-красного цвета, зернистые, слегка выбухающие над линией разреза; из уплотненных участков выдавливалась мутная, красноватая жидкость (пневмонические фокусы) (рис. 3.8, см. цв. вклейку).

Во всех наблюдениях — в легких морфологическая картина диффузного альвеолярного поражения или ОРДС: гибель альвеолоцитов, гемодинамические ателектазы, гиалиновые мембраны, кровоизлияния в альвеолы, сидерофаги, дистелектазы, интерстициальный и альвеолярный отек, инфильтрация стенок альвеол лейкоцитами и участками разрушения перегородок (рис. 3.9, см. цв. вклейку).

Поражение альвеолярного эпителия носило субтотальный и тотальный характер, что обусловило соответствующую клиническую картину в виде прогрессирующей дыхательной недостаточности на ранних сроках заболевания. Микроскопически в бронхиальном эпителии и альвеолоцитах отмечены цитоплазматические включения, дегенеративные изменения. При бактериальной коинфекции пневмония носила гнойно-геморрагический характер.

У всех погибших от гриппа матерей выявлены отек головного мозга и диапедезные кровоизлияния в белом веществе головного мозга (рис. 3.10, см. цв. вклейку), субарахноидальные симметричные очаговые кровоизлияния в лобно-теменных долях (рис. 3.11, см. цв. вклейку). Масса мозга превышала возрастную норму на 150 г. В микроциркуля-

торном русле кровь в состоянии гемолиза, резко выражен периваскулярный и перичеллюлярный отек. В церебральной ткани наблюдались многочисленные петехиальные и мелкоочаговые кровоизлияния. В мозговых оболочках воспаление носило очаговый характер вокруг сосудов, происходили набухание и пролиферация клеток эндотелия, десквамация.

Повреждения сердца были представлены расстройствами кровообращения в виде субэпикардиальных кровоизлияний, выраженность которых зависела от перенесенных реанимационных мероприятий. В обоих случаях выявлен миокардит: размеры и масса сердца увеличены (324—380 г), полости желудочков дилатированы, фиброзные кольца атриовентрикулярных клапанов расширены.

Миокард дряблый, тусклый, набухший, с кровоизлияниями, локализующимися субэндокардиально. При микроскопии обнаружены контрактурные повреждения, губчатый распад миофибрилл, часть кардиомиоцитов с глубокими дистрофическими изменениями, очаги миоцитолита, стромальные элементы активны, скудная лимфомакрофагальная инфильтрация вокруг погибших мышечных волокон. Повреждения сердца представлены расстройствами кровообращения в виде субэпикардиальных кровоизлияний, выраженность которых в значительной мере зависела от перенесенных реанимационных мероприятий, в частности массажа сердца. В двух случаях выявлен миокардит.

Печень и почки увеличены в размере и массе. При микроскопии отмечались выраженные в различной степени повреждения и некрозы гепатоцитов преимущественно третьих зон ацинусов (центральных отделов долек), повреждение и уменьшение числа эндотелиоцитов, уменьшение числа звездчатых макрофагоцитов (клеток Купфера). Почки шоковые. Вследствие ДВС-синдрома отмечены микротромбы в капиллярах клубочков, выраженное полнокровие прямых сосудов мозгового слоя, основным морфологическим субстратом острой почечной недостаточности явился острый тубулярный некроз (в двух случаях — миоглобинурийный на фоне рабдомиолиза).

Эрозии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки обнаружены у всех погибших матерей.

Сочетанные и сопутствующие заболевания присутствовали во всех случаях — от одной до трех нозологических единиц. У погибших от пандемического гриппа беременных выявлены ожирение II—III степени (3/3), патология 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 (ожирения, патологии почек и щитовидной железы) и непосредственной причиной смерти стал инфекционно-токсический шок с гиалиновой пневмопатией.

Средний возраст беременных, едва не умерших от вирусно-бактериальной пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)рdм09, составил 23,4 года (95% ДИ — 16,5–34,4) 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) соответственно.

Удельный вес женщин, едва не умерших от гриппа в III триместре, составил 50%, среди больных со среднетяжелыми формами гриппа на долю III триместра пришлось 42%. В II триместре доля беременных группы 1 составила 44,4%, группы 2 — 50%. Одна беременная (5,6%) из 18, едва не умершая от гриппа, и 8% женщин группы 2 заболели в I триместре гестации.

При анализе вредных привычек выявлено, что половина женщин, находившихся в критическом состоянии при вирусно-бактериальной пневмонии (*near miss*), курили — 50% (9/18), что значимо превысило количество курящих в группе со среднетяжелым гриппом — 26% (ОШ — 2,8; 95% ДИ — 1,8–3,8) и группе сравнения — 24% (ОШ — 3,2; 95% ДИ — 2,2–4,2). Таким образом, курящие беременные подвергаются риску тяжелого течения гриппа с неблагоприятным исходом в 3 раза больше, чем некурящие.

Одним из значимых факторов риска развития тяжелых форм гриппа в популяции является избыточная масса тела, способствующая альвеолярной гиповентиляции. При оценке типов конституции женщин выявлено, что у каждой второй женщины (50%; 9/18) с тяжелым течением пневмонии, ассоциированной с гриппом А(Н1N1)рdм09, индекс массы тела был более 25. В группе с неосложненным гриппом этот показатель составил 31% (ОШ — 2,2; 95% ДИ — 2,0–2,4), среди не заболевших в период эпидемии беременных — 27% (ОШ — 2,7; 95% ДИ — 2,5–2,9). Таким образом, индекс массы тела более 25 увеличивает вероятность тяжелого течения гриппа в 2 раза.

Учитывая превалирующую тяжесть поражения при гриппе органов дыхательной системы, имеющиеся хронические заболевания повышают вероятность тяжелого течения гриппа в 10 раз (ОШ — 10; 95% ДИ — 9,8–10,2), среднетяжелого — в 4 раза (ОШ — 4; 95% ДИ — 3,7–4,3) по сравнению со здоровыми женщинами. Следует отметить, что среди умерших и перенесших критическое состояние (*near miss*) женщин в 2,5 раза чаще встречалась фоновая патология бронхолегочной

системы, чем у беременных с более благоприятным течением гриппа (ОШ — 2,5; 95% ДИ — 2,3–2,7).

Заболевания желудочно-кишечного тракта встречались в 2 раза (95% ДИ — 1,8–2,2) чаще у женщин с тяжелым течением по сравнению с беременными с неосложненной формой гриппа и в 1,5 раза (95% ДИ — 1,3–1,7) чаще относительно не заболевших.

Установлено, что наличие ИППП (уреаплазменной, цитомегаловирусной инфекций, вируса простого герпеса, трихомониаза, сифилиса) повышает вероятность тяжелого и крайне тяжелого течения гриппа в 21 раз (95% ДИ — 19,6–22,4), неосложненных форм гриппа — в 6,6 раза (95% ДИ — 5,4–7,8). Наряду с физиологической иммуносупрессией, развивающейся во время беременности, наличие сексуально-трансмиссивных заболеваний создает иммунокомпрометированность данных лиц.

Случаи материнской смертности и *near miss* при пандемии гриппа А(H1N1) в 2009–2010 гг. послужили основанием для анализа эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Ретроспективная оценка профилактики гриппа, согласно утвержденному на период эпидемии региональному клиническому протоколу, показала, что беременные с вирусно-бактериальными пневмониями проводили ее в 2,9 раза реже (27,8%), чем не заболевшие в период пандемии женщины (81%), и в 1,5 раза реже по сравнению с пациентками с гриппом средней степени тяжести (42%) (табл. 3.11). Своевременные профилактические меры приводили к снижению шанса заболеть его тяжелой формой в 11 раз, неосложненной формой — в 5,7 раза. Эффективным методом профилактики оказалось ношение масок, уменьшающее вероятность тяжелого течения гриппа в 7,5 раза и шанс заболеть нетяжелой формой — в 4,6 раза. Профилактическое использование интерферона альфа-2b статистически значимо не повлияло на снижение вероятности заболеваемости осложненным гриппом по сравнению со среднетяжелым его течением. Следует особо отметить, что ни одна из заболевших женщин не применяла с профилактической целью умифеновир, в то время как его использовали 33% не заболевших беременных.

Таблица 3.11. Виды профилактики гриппа у беременных сравниваемых групп

Вид профилактики	1-я группа — <i>near miss</i> (n=18)	2-я группа — средний тяжелый грипп (n=100)	3-я группа — не заболевшие гриппом (n=100)	ОШЗ-1 (95% ДИ)	ОШЗ-2 (95% ДИ)	ОШ2-1 (95% ДИ)
Не использовали профилактику	13 (72,2%)	58 (58%)	19 (19%)	0,09 (0,00–0,24)	0,17 (0,1–0,23)	0,53 (0,33–0,73)
Использовали профилактику	5 (27,8%)	42 (42%)	81 (81%)	11,1 (10,9–11,3)	5,7 (5,6–5,8)	1,9 (1,7–2,1)
Лицевые маски	5 (27,8%)	39 (39%)	75 (75%)	7,5 (7,3–7,7)	4,6 (4,4–4,8)	1,6 (1,4–1,8)
Интерферон альфа-2b (гриппферон*)	3 (16,7%)	19 (19%)	38 (38%)	3,05 (2,85–3,25)	2,65 (2,4–2,65)	1,15 (0,95–1,35)
Интерферон альфа-2b (виферон*)	2 (11,1%)	13 (13%)	16 (16%)	1,5 (1,3–1,7)	1,3 (1,1–1,5)	1,1 (0,8–1,4)
Умифеновир	0	0	33 (33%)	–	–	–

Примечание: ОШЗ-1 — отношение шансов между группами 3 и 1; ОШЗ-2 — отношение шансов между группами 3 и 2; ОШ2-1 — отношение шансов между группами 2 и 1.

Клинический пример

Пациентка, 28 лет, срок беременности — 31–32 нед, поступила в стационар после безуспешного самолечения в период эпидемии гриппа А(Н1N1) 2009–2010 гг. на 3-и сутки с момента дебюта клинических симптомов в виде лихорадки до 39 °С, общей слабости, болей в мышцах, тошноты, рвоты, мучительного непродуктивного кашля. Данная беременность пятая, в анамнезе двое родов и два медицинских хирургических аборта. Курила около 10 лет, страдала соматической патологией (ожирение II степени, диффузная форма зоба). От сезонного гриппа не вакцинирована.

На фоне проводимой противовирусной, антибактериальной, респираторной терапии на 3-и сутки госпитализации была диагностирована пневмония. Несмотря на проводимую комплексную терапию, состояние больной прогрессивно ухудшалось: нарастали явления интоксикации, острой дыхательной недостаточности с выраженной одышкой, кровохарканьем, тяжесть которых усугубилась развитием миокардита и респираторного дистресс-синдрома. На 8-е сутки от начала заболевания на фоне прогрессирующей полиорганной недостаточности наступила смерть матери. Проведено экстренное кесарево сечение — извлечен недоношенный плод без признаков жизни.

На основании клинико-морфологического анализа данного наблюдения сделано заключение, что основным заболеванием является острая инфекционная патология, вызванная патогенным штаммом вируса гриппа А(Н1N1) с диффузным поражением гортани, трахеи, бронхов и бронхиол в виде острого катарально-геморрагического воспаления с быстрым присоединением вторичной бактериальной инфекции и развитием вирусно-бактериальной пневмонии [методом ПЦР выявлен вирус гриппа А(Н1N1), бактериоскопически — кокковая микрофлора], миокардита и энцефалита.

Патолого-анатомический диагноз матери

Основное заболевание (коды по МКБ-10 — J10.0, 10.8)

Грипп [вирусологическое исследование методом ПЦР вируса гепатита А(Н1N1)]: острый геморрагический ларингит, эпиглоттит, трахеит, бронхит, экссудативный псевдомембранозный обструктивный бронхиолит; двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная фибринозно-геморрагическая пневмония с микроабсцедированием (бактериологическое исследование, бактериоскопия — кокковая микрофлора), острый очаговый вирусно-бактериальный серозный миокардит, очаговый лейкоэнцефалит с перивазальными лимфоцитарными инфильтратами.

ИВЛ. Операции: лапаротомия, корпоральное кесарево сечение.

Фоновое заболевание. Беременность 31–32 нед. Ожирение II степени, простое ожирение сердца.

Осложнения. Инфекционно-токсический шок: острая дилатация полостей сердца, перерастяжение и дилатация правого желудочка, жидкая кровь и свертки в полостях сердца и магистральных сосудах. Респираторный дистресс-синдром взрослых (ранняя пролиферативная фаза): выраженный интерстициально-альвеолярный отек легких, очаговый десквамативно-макрофагальный альвеолит, гиалиновая пневмопатия, множественные рассеянные пластинчатые, дискоидные ателектазы легких. Очаговый рабдомиолиз межреберных мышц. ДВС-синдром с поражением внутренних органов: агрегация эритроцитов, множественные сладжи, эритроцитарные и фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла (МЦР) легких с рассеянными ателектазами; сосудах МЦР миокарда с распространенной метаболической ишемией и очаговыми некоронарогенными микронекрозами в межжелудочковой перегородке, сосудах МЦР и капиллярных петлях клубочков почек с очаговым некронефрозом, центрлобулярные некрозы печени. Диффузно-очаговые аноксические повреждения нейронов се-

рого вещества коры больших полушарий головного мозга и серых узлов основания в виде набухания, отека, сморщивания нейронов с формированием клеток-теней до 50% с кариоплазмопикнозом пирамидных клеток (некрозом); рассеянные очаги лейкомаляции коры больших полушарий. Отек-набухание вещества головного мозга с очагами энцефалолизиса, дислокацией и ущемлением ствола, вторичными дислокационными кровоизлияниями в варолиев мост. Геморрагический синдром: множественные мелкоточечные, очаговые и плоскостные кровоизлияния в париетальную плевру, ткань легких, пристеночный эндокард, капсулу поджелудочной железы, слизистые и серозные оболочки желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей. Тяжелая паренхиматозная дистрофия внутренних органов. Операции: лапаротомия, корпоральное кесарево сечение.

Сопутствующие заболевания. Диффузная форма коллоидного полиморфнопластического нетоксического зоба. Хронический продуктивный цервицит неуточненной этиологии, железисто-кистозная гиперплазия эндоцервикса, множественные папилломы шейки матки. Хронический калькулезный холецистит с очаговым холестерозом. Солитарная киста левой почки.

Непосредственная причина смерти. Острая дыхательная недостаточность (респираторный дистресс-синдром, гиалиновая пневмопатия).

Клинический диагноз плода. Острая внутриутробная гипоксия плода. Интранатальная гибель плода.

В результате проведенного морфологического анализа основным заболеванием мертворожденного следует считать комбинированную патологию: внутриутробную гипоксию и вирусную врожденную пневмонию.

Морфологические критерии врожденной пневмонии: выраженная десквамация и деструктивные изменения альвеолоцитов, признаки повышенной проницаемости стенок сосудов, серозный характер экссудата. Внутриутробная гипоксия плода: венозное полнокровие внутренних органов, жидкая кровь в полостях сердца и просветах крупных магистральных сосудов, мелкоточечные кровоизлияния в эпикард, висцеральную и париетальную плевру, мозговое вещество надпочечников, паренхиму легких.

Гистологическое исследование послета. В базальной пластинке отмечается изменение децидуальных клеток и трофобласта с наличием крупных клеток со светлыми ядрами (рис. 3.12, см. цв. вклейку). Базальная пластинка с участками коагуляционного некроза, умеренной лимфоцитарной воспалительной инфильтрацией. В строме ворсин от-

мечаются структурные изменения, часть ворсин с отечной стромой, единичные группы ворсин с очаговой лимфоцитарной инфильтрацией. Кроме того, отмечаются ворсины с фиброзированной стромой, очаговое отложение солей кальция в тканях плаценты; ворсины хориона, замурованные в фибриноид, с пролиферацией клеток цитотрофобласта — так называемые псевдоинфаркты. Сосуды ворсин разного калибра, с набухшим эндотелием (рис. 3.13, см. цв. вклейку), на большем протяжении суженным в просвет; стенки сосудов с выраженными дистрофическими и деструктивными изменениями, очагами мукоидного набухания и фибриноидного некроза. Пуповина: стенки сосудов без признаков воспаления, вартонов студень с выраженным отеком. Экстраплацентарные оболочки отечные, без признаков воспаления.

Заключение. При гистологическом исследовании последа отмечены характерные для вируса гриппа изменения (так называемый гриппозный плацентит); методом ПЦР в пуповине обнаружена РНК вируса гриппа А(Н1N1).

Таким образом, высокая патогенность вируса гриппа обусловила бурное клиническое течение, еще более отягощенное коморбидным статусом, искажающим иммунный ответ организма, а имевшаяся вирусемия с повреждением не только органов дыхания, но и других внутренних органов и систем привела к развитию инфекционно-токсического шока с диффузным альвеолярным повреждением и ДВС-синдромом. Материнская смертность при гриппе А(Н1N1) была связана с поздним обращением за медицинской помощью и поздним началом этиотропной терапии, предшествовавшим самолечением симптоматическими средствами, запоздалой госпитализацией (более 3 сут), отсутствием вакцинации от сезонного гриппа. Более того, в группах погибших и едва не умерших матерей ни одна пациентка не применяла медикаментозную профилактику гриппа умифеновиром, в то время как 33% не заболевших в период пандемии беременных профилактически принимали умифеновир.

В свете изложенного особую медико-социальную значимость при гриппе у беременных приобретают вопросы профилактики, своевременной диагностики и лечения.

Глава 4

Диагностика гриппа

Принципиальный алгоритм диагностики

Для беременных чрезвычайно важна ранняя диагностика гриппа, поскольку своевременно начатая терапия существенно снижает риск осложнений и летальных исходов для матери и плода.

Анамнез

При сборе анамнеза уделяют особое внимание возможным контактам с больными.

Физикальное обследование

Физикальное обследование имеет особое значение в диагностике осложнений гриппа. Внимательная аускультация позволяет своевременно заподозрить и диагностировать развитие острого бронхита, пневмонии.

Лабораторные исследования

Диагностика гриппа во время эпидемии не вызывает трудностей, в то время как спорадические случаи болезни требуют вирусологического исследования и лабораторного подтверждения. Материалом для ПЦР и иммуноферментного анализа служит отделяемое из носоглотки. Серологический метод применяется редко, поскольку результаты доступны только через 1–2 нед.

Лейкопения в клиническом анализе крови менее 4×10^9 /л достаточно специфична для вирусной пневмонии,

лейкоцитоз более $25 \times 10^9/\text{л}$, как правило, свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции. Повышение креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы являются маркерами поражения мышечной ткани — развития рабдомиолиза, который впоследствии явился причиной острой почечной недостаточности.

Инструментальные исследования

При возникновении осложнений гриппа необходимость проведения рентгенографии легких, придаточных пазух носа, кратность этих исследований определяет консилиум врачей. Эхокардиография показана при подозрении на эндокардит, миокардит, экссудативный плеврит, сепсис.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гриппа проводят с другими видами острых респираторных заболеваний (аденовирусная, респираторно-синцитиальная инфекция), инфекциями со сходными синдромами (корь, краснуха, скарлатина), острым ларинготрахеитом и бронхитом.

Показания к консультации других специалистов

Тяжелое течение заболевания с выраженными признаками интоксикации, развитие осложнений (пневмонии, бронхита, эндокардита, миокардита, синусита, отита и т.д.).

Согласно проекту клинических рекомендаций «Грипп у беременных» (2015) Национального научного общества инфекционистов, выделяют следующие методы диагностики гриппа (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Способы и методы диагностики гриппа

Методы диагностики	Описание
<i>Беседа с больным</i>	
Опрос жалоб больного	Необходимо уточнить наличие симптомов как на момент осмотра, так и на момент заболевания
Сбор анамнеза	Особое внимание следует уделить следующим моментам: <ul style="list-style-type: none"> • когда и как остро началось заболевание; • как протекало заболевание с момента его начала; • имел ли пациент предшествующие заболевания, контакты с больными гриппом; • проводилась ли вакцинопрофилактика от гриппа; • принимал ли пациент противовирусные препараты; • есть ли у пациента какие-либо сопутствующие хронические заболевания или иные состояния (беременность)

Продолжение табл. 4.1

Методы диагностики	Описание
Данные объективного осмотра	
Осмотр	Оттенок и влажность кожных покровов (гиперемия, сухость видимых слизистых оболочек, инъекцированность склер), положение и поведение больного, наличие одышки или затрудненного дыхания
Пальпация	Пальпация лимфатических узлов, ригидности грудной клетки, голосового дрожания
Перкуссия	Перкуссия легких (сравнительная, топографическая)
Аускультация	Аускультация легких (тип дыхания, наличие дополнительных шумов: крепитации, шума трения плевры, хрипов)
Жизненно важные показатели	Частота дыхательных движений, АД, частота сердечных сокращений и пульса, термометрия
Лабораторные и инструментальные исследования	
Клинический анализ крови	Без характерных особенностей для больных неосложненными формами гриппа. Используется в качестве скрининга на наличие иных острых/неотложных состояний
Биохимический анализ крови	Без характерных особенностей для больных неосложненными формами гриппа. Используется в качестве скрининга на наличие иных острых/неотложных состояний, обострений сопутствующих хронических заболеваний. 1. Исследование газового состава крови [парциальное давление кислорода (p_{O_2}), углекислого газа (p_{CO_2}), pH, насыщение кислородом S_{O_2} , концентрации HCO_3^-]. 2. Исследование электролитного состава крови (натрий, калий, кальций, магний, неорганический фосфор, хлориды). 3. Исследование уровня факторов свертывания в крови
ПЦР-диагностика	В настоящее время по рекомендации ВОЗ молекулярная диагностика является предпочтительным методом выявления вирусов гриппа. ПЦР обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с другими известными методами диагностики. Разработаны методики и алгоритмы тестирования, позволяющие определить тип вируса гриппа и расшифровать принадлежность вируса гриппа А к различным субтипам (H1, H3, H1v, H5), а также провести дифференциальную диагностику с возбудителями других респираторных инфекций
Вирусологический метод	Используют для ретроспективной диагностики гриппа, идентификации циркулирующих штаммов, производства вакцин
Иммунодиагностика	Рекомендуется использование быстрых методов детекции вирусных антигенов (иммунохроматографических, иммуносенсорных, флюорометрических) в качестве простых и удобных методов массовой иммунодиагностики, доступных широкой практике. Выявление антител в сыворотке крови экспресс-методом иммуноферментного анализа, для ретроспективной диагностики методом реакция прямой геагглютинации (парные сыворотки). Серологические методы остаются актуальными в эпидемиологической практике (мониторинг заболеваемости, оценка иммуногенности вакцин, изучение уровня естественного популяционного иммунитета)
Бактериологические методы	Бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование мокроты

Методы диагностики	Описание
Пульсоксиметрия	Рекомендуется использование данного метода на всех этапах оказания медицинской помощи больным гриппом в целях ранней диагностики респираторных нарушений
Спирометрия (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков)	Вспомогательный метод исследования функции внешнего дыхания, включающий измерение объемных и скоростных показателей дыхания. Рекомендуется проведение данного исследования больным гриппом в целях оценки состояния аппарата дыхания и ранней диагностики рестриктивных/обструктивных нарушений. Основные показатели, оцениваемые при спирометрии: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ ₁), индекс Тиффно (отношение ОФВ ₁ /ЖЕЛ, выраженное в процентах), пиковая объемная скорость (ПОС), мгновенная объемная скорость (МОС)
ЭКГ	Рекомендуется проведение ЭКГ всем больным с диагнозом гриппа или гриппоподобного заболевания
Рентгенография (томография)/флюорография	Рекомендуется проведение лучевой диагностики легких всем больным с диагнозом гриппа или гриппоподобного заболевания. При наличии в анамнезе воспалительных заболеваний придаточных пазух носа рекомендуется проведение соответствующей лучевой диагностики всем больным гриппом вне зависимости от тяжести заболевания

Определение случая заболевания

На первом этапе оказания медицинской помощи беременной с гриппом может быть поставлен клинический диагноз «гриппоподобное заболевание», «острая респираторная инфекция» или синдромальный диагноз.

Опорно-диагностические критерии гриппа при первичном обследовании следующие.

- Регистрация заболевания в эпидемический сезон.
- Наличие в анамнезе контакта с больным гриппом.
- Острейшее начало с синдромом интоксикации.
- Лихорадка (острая, фебрильная, постоянного типа).
- Ведущий синдром поражения дыхательных путей — трахеит (кашель, саднение и боли за грудиной).
- В динамике заболевания симптомы интоксикации, как правило, опережают развитие синдромов поражения дыхательных путей.
- Наличие дополнительного синдрома — геморрагического (носовые кровотечения, мокрота с прожилками крови).

Согласно Руководству Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей (2011), приняты следующие критерии диагностики тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), гриппоподобного заболевания и острой респираторной инфекции (ОРИ):

Определение ТОРИ

Диагноз ТОРИ ставится в случае заболевания, возникшего в течение предшествующих 7 дней, потребовавшего госпитализации на ночь и характеризующегося следующими проявлениями:

- лихорадкой 38 °С — по результатам измерения или в анамнезе;
- кашлем;
- одышкой или затрудненным дыханием.

Примечания:

- требование госпитализации на ночь означает, что, по мнению лечащего врача, лечение больного следует проводить в условиях стационара;
- понятие «одышка или затрудненное дыхание» охватывает такие симптомы, как диспноэ или нехватка воздуха, не связанные с заложенностью носа или с другими видами обструкции верхних дыхательных путей;
- диагностический критерий «лихорадка в анамнезе» не требует документированного подтверждения и может основываться на сообщенной пациентом информации о перенесенной лихорадке или об ощущении повышенной температуры тела;
- ТОРИ может означать новое заболевание, развившееся на фоне основного патологического состояния или болезни с более длительным анамнезом;
- ТОРИ не является эквивалентом классической пневмонии и не всегда проявляется в виде пневмонии. Предполагается, что многие тяжелые респираторные нарушения, связанные с гриппом, обусловлены обострением, например, хронической болезни легких или сердца и не обладают признаками пневмонии, указывающими на необходимость госпитализации.

Определение гриппоподобного заболевания

Острое респираторное заболевание, возникшее в течение предшествующих 7 дней и характеризующееся следующими проявлениями:

- температурой тела не менее 38 °С (по результатам измерения);
- кашлем.

Определение ОРИ

Диагноз ОРИ ставится при развитии по крайней мере одного из четырех симптомов респираторного заболевания:

- кашля;
- боли в горле (фарингита);
- одышки;
- острого насморка;

- на основании клинического заключения о том, что заболевание обусловлено инфекцией.

Примечание. ОРИ может протекать как с повышением, так и без повышения температуры тела.

Диагностика респираторных нарушений

Основными клиническими признаками острой дыхательной недостаточности являются одышка, акроцианоз, повышенная потливость, тахикардия, нарушение ритма дыхания и нервно-психического статуса, который зависит от степени гипоксемии и гиперкапнии, метаболического или смешанного ацидоза (табл. 4.2, 4.3).

Таблица 4.2. Диагностика острой дыхательной недостаточности

Степень острой дыхательной недостаточности	Диагностические признаки
I	Жалобы на ощущение недостатка воздуха, беспокойство, эйфория. Кожа влажная, бледная, с легким акроцианозом. Нарастающая одышка (25–30 в минуту), умеренное повышение АД. p_aO_2 снижено до 70 мм рт.ст., p_aCO_2 повышено до 50 мм рт.ст.
II	Бред, возбуждение, галлюцинации, профузный пот, цианоз, одышка (35–40 в минуту), тахикардия, артериальная гипертензия. p_aO_2 снижено до 60 мм рт.ст., p_aCO_2 повышено до 60 мм рт.ст.
III	Кома с клоническими и тоническими судорогами, зрачки широкие, значительный цианоз, дыхание поверхностное, частое (> 40 в минуту), и только перед остановкой сердца дыхание становится редким. АД резко снижено. $p_aO_2 < 50$ мм рт.ст., $p_aCO_2 > 70$ мм рт.ст.

Таблица 4.3. Дифференциальная диагностика пневмоний вирусной и бактериальной этиологии

Критерий	Специфическое гриппозное поражение легких	Бактериальное поражение легких
Патогенез	Поражение вирусом эндотелия сосудов	Развитие иммунодефицита
Сроки развития	Период разгара	Период разгара или реконвалесценции
Лихорадка	Одноволновая	Двухволновая
Воспаление	Распространенное	Очаговое
Клинический анализ крови	Лейкопения	Лейкоцитоз
Прогноз	Неблагоприятный	Относительно благоприятный

Ключевые клинические и рентгенологические признаки вторичной пневмонии и критерии тяжелого течения пневмонии предложены академиком А.Г. Чучалиным и соавт. (2006) (табл. 4.4, 4.5).

Таблица 4.4. Ключевые клинические и рентгенологические признаки вторичной пневмонии

Диагностический метод	Описание
Опрос больного	Жалобы на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке, выраженную слабость, повышенную потливость по ночам
Объективное обследование	Укорочение (тупость) перкуторного тона над пораженным участком легкого, локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных или мелкопузырчатых хрипов или крепитации, усиление бронхофонии и голового дрожания
Рентгенография	Очагово-инфильтративные изменения в легких
Лабораторная диагностика	
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз $>10-12 \times 10^9/\text{л}$ указывает на высокую вероятность бактериальной пневмонии
Исследование газового состава крови	Респираторные нарушения по гипоксемическому типу
Микробиологическое исследование	По результатам микробиологического исследования в большинстве случаев можно определить возможный этиологический фактор. Наиболее часто исследуемым материалом является мокрота, получаемая при откашливании. Всем больным гриппом тяжелой/осложненной формы необходимо также провести посевы венозной крови (два образца крови из двух разных вен). При наличии плеврального выпота и условий безопасного проведения плевральной пункции возможно микробиологическое исследование плевральной жидкости. Ввиду длительности проведения микробиологического исследования не должно служить причиной задержки начала антибактериальной терапии
Серологическое исследование	Серологические исследования применительно к наиболее частым возбудителям вторичной пневмонии относятся скорее к эпидемиологическому, нежели к клиническому, уровню диагностики
Исследование плевральной жидкости	Предполагает подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, определение pH, активности лактатдегидрогеназы, содержания белка, окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивость, посев для выявления аэробов, анаэробов и микобактерий
Инвазивные методы	Фибробронхоскопия с количественной оценкой бактериальной обсеменности полученного материала или другие методы инвазивной диагностики (транстрахеальная аспирация, трансторакальная биопсия и др.) рекомендуются только при подозрении на туберкулез легких и отсутствии продуктивного кашля, обструктивной пневмонии на почве бронхиогенной карциномы, аспирированного инородного тела бронха и т.д.

Таблица 4.5. Критерии тяжелого течения пневмонии

Клинико-инструментальные	Лабораторные
<p>Острая дыхательная недостаточность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • частота дыхания — >30 в минуту; • S_aO_2 — <90%. <p>Гипотензия:</p> <ul style="list-style-type: none"> • систолическое АД — <90 мм рт.ст.; • диастолическое АД — <60 мм рт.ст. <p>Дву- или многодолевое поражение легких. Нарушение сознания. Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.). Анурия</p>	<p>Лейкопения (<4×10^9/л). Гипоксемия (pO_2 <60 мм рт.ст.). Гемоглобин — <100 г/л. Гематокрит — <30%. Острая почечная недостаточность (креатинин крови — >176,7 мкмоль/л, азот мочевины — >7,0 ммоль/л)</p>

Примечание. При наличии хотя бы одного критерия вирусная пневмония расценивается как тяжелая.

Глава 5

Лечение беременных с гриппом

Основная цель

Не допустить развития осложнений в виде тяжелых вирусно-бактериальных пневмоний и предупредить репродуктивные потери.

Показания к госпитализации

При гриппе госпитализация показана больным с тяжелым и среднетяжелым течением инфекции, в период эпидемии — всем беременным с выраженным синдромом интоксикации, при гипертермии от 38 °С, а при наличии хронических экстрагенитальных заболеваний — при гипертермии от 37,5 °С. При развитии пневмонии госпитализация беременных обязательна независимо от тяжести ее течения.

Опыт пандемии 2009–2010 гг. подтвердил выводы предыдущих эпидемий гриппа, что беременные по сравнению с небеременными характеризуются более тяжелым течением заболевания, большим количеством осложнений и неблагоприятных исходов, им чаще требуются госпитализация и интенсивная терапия (Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014; *Al Hajjar S., McIntosh K.*, 2010; *Elliott E.*, 2010; *Rasmussen S.A., Jamieson D.J.*, 2012; *Yudin M.H.*, 2014). По данным *C. Lim et al.* (2015), необходимость госпитализации беременных с гриппом А(H1N1)pdm09 возникала в 20 и более раз чаще, чем у небеременных детородного возраста (ОР — 26,3; 95% ДИ — 20,1–34,6).

Во время эпидемии гриппа А(H1N1)pdm09 в 2009–2010 гг. в Забайкальском крае госпитализация беременных с симптомами пандемического гриппа осуществлялась в разные сроки от манифестации заболевания. Беременные с осложненным течением гриппа обращались за медицинской помощью на $4,9 \pm 0,4$ сут с момента появления первых симптомов вирусной инфекции, что превысило показатель у больных со среднетяжелыми формами гриппа — $2,7 \pm 0,3$ сут ($p < 0,05$) (Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Трубицына А.Ю. и др., 2013).

Показания к госпитализации при гриппе А(H1N1)pdm09 — тяжелое и среднетяжелое течение болезни, а также выраженный синдром интоксикации у беременных, развитие пневмонии.

Все госпитализированные находились в многопрофильном стационаре и наблюдались мультидисциплинарной командой специалистов: акушером-гинекологом, терапевтом (пульмонологом), врачом-инфекционистом, по показаниям — анестезиологом-реаниматологом.

При госпитализации беременной с гриппом в приемном отделении стационара в ходе первичного обследования проводилась комплексная оценка клинических проявлений гриппа, в первую очередь характера поражения органов дыхания, основных физиологических констант: частоты дыхания, АД, пульсоксиметрия (SpO_2), а также осуществлялось стандартное лабораторное исследование.

На основании анализа клинико-лабораторных данных и результатов инструментального исследования определялась степень тяжести заболевания.

В первые часы с момента поступления всем беременным с вирусно-бактериальной пневмонией назначали комплексное лечение противовирусными и антибактериальными препаратами, симптоматическую терапию, по показаниям — респираторную поддержку.

Средний срок пребывания в стационаре беременных с вирусно-бактериальной пневмонией составил $17 \pm 0,5$ сут, с неосложненным течением пандемического гриппа — $7,56 \pm 0,2$ сут ($p < 0,05$).

В 28,3% случаев беременным с вирусно-бактериальными пневмониями потребовалось лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Реанимационный койко-день составил $8,3 \pm 0,3$ сут (от 2 до 19 сут). Средний срок гестации для данной категории больных насчитывал $30 \pm 0,7$ нед, для беременных с вирусно-бактериальной пневмонией, не требующих лечения в ОРИТ, — $26,1 \pm 0,9$ нед ($p = 0,023$).

Показания к лечению в условиях ОРИТ: одышка (частота дыхания ≥ 25 в минуту); тахикардия, не соответствующая лихорадке; цианоз; отхождение кровянистой или окрашенной кровью мокроты, появление

мелкопузырчатых хрипов при аускультации легких, снижение сатурации крови SpO_2 не более 95%.

Медикаментозная терапия

В связи с тем что беременные являются группой повышенного риска по развитию угрожающих жизни осложнений, в качестве этиотропной терапии им показаны противовирусные препараты.

Характеристика этиотропного противовирусного химиопрепарата

- Оказывает непосредственное прямое воздействие на размножение вируса.
- Направлен на определенную вирусспецифическую мишень в цикле репродукции вируса.
- Препарат или его метаболит подавляет репродукцию вируса в клетках, т.е. активен *in vitro*.
- Уровень концентраций, вызывающих подавление вирусов в культуре клеток, достигается в плазме крови людей или в местах локализации размножения вируса.

При назначении лекарственных средств, обладающих противовирусным действием, следует тщательно взвешивать возможные риски для беременной и потомства. Одни препараты обладают доказанным токсическим действием на плод, в то время как о безопасности применения у беременных других лекарственных средств недостаточно информации.

Основным принципом назначения лекарственных препаратов беременным, в том числе противовирусного действия, является строгое соблюдение ограничений к их применению в различные периоды беременности, указанные в инструкциях (листочках-вкладышах) по применению лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2009), лечение беременных следует начинать как можно раньше (в течение первых 48 ч заболевания), не дожидаясь результатов лабораторных тестов. По данным большого популяционного исследования, включавшего 111 158 новорожденных от 107 889 матерей, было показано, что беременные с гриппом A(H1N1)pdm09, которые начали получать противовирусную терапию позже 2 дней после диагностики заболевания, госпитализировались значительно чаще, чем те, кто начал противовирусное лечение в течение 2 дней после установления диагноза (ОР — 3,43; 95% ДИ — 1,55–7,56) (Hansen C., Desai S., Bredfeldt C. et al., 2012).

Этиотропное лечение беременных с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания целесообразно начинать и в более поздние сро-

ки. При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери (ВОЗ, 2009; CDC, 2011; *Rasmussen S.A., Jamieson D.J.*, 2012).

Выделяют две основные группы противогриппозных препаратов с доказанной клинической эффективностью — блокаторы М2-каналов (амантадин, римантадин) и ингибиторы вирусной нейраминидазы (занамивир, осельтамивир). Мишенью фармакологического действия осельтамивира и занамивира является вирусная нейраминидаза — фермент, встроенный в оболочку вируса. Благодаря ей, с одной стороны, отмечается выход вирусов гриппа из инфицированных эпителиальных клеток, а с другой — ускоряется их проникновение через слизистый барьер к новым эпителиальным клеткам дыхательных путей. Этот процесс и блокируется ингибиторами нейраминидазы (Киселев О.И., Ершов Ф.И., Малый В.П. и др., 2009).

Применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов [например, бентазола (дибазола*), диоксотетрагидрокситетрагидронафталина (оксолиновой мази*), теброфена^р, флоренала^р, интерферона в виде носовых капель, тилорона (амиксина*), меглюмина акридонацетата (циклоферона*), оксодигидроакридинилацетата натрия (неовира*)] не имеет достаточно оснований с точки зрения доказательной медицины.

Проблема всех противовирусных препаратов заключается в формировании устойчивых к ним штаммов вирусов вследствие мутаций. Показано, что резистентность к римантадину/амантадину при сезонном гриппе возникает на 2–3-й день приема препарата — 1/3 пациентов выделяют резистентный вирус. Количество штаммов гриппа (в основном H3N2), резистентных к римантадину/амантадину, возросло от 20% в 2003 г. до 98% в 2005–2009 гг. (CDC, 2009). Установлено, что пандемический вирус гриппа A(H1N1)pdm09 резистентен к римантадину/амантадину. Немаловажен и тот факт, что чувствительные и резистентные к противовирусным препаратам вирусы не имеют различий в патогенности и передаче. Выявлено, что резистентные штаммы могут передаваться от человека к человеку. Следует особо отметить, что резистентность формируется не только при приеме препаратов, и часто она не ассоциирована с их использованием.

Исходя из изложенного выше, применение римантадина и амантадина не рекомендуют у беременных с гриппом в связи с большим количеством штаммов, резистентных к данной группе препаратов, их

способностью проникать через плаценту и оказывать эмбриотоксический эффект.

В России используется отечественный препарат — умифеновир, действующий на вирусы гриппа А и В, в том числе и на римантадин-резистентные штаммы.

О.И. Киселев и соавт. (2015) провели многоцентровое пострегистрационное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование АРБИТР для оценки эффективности и безопасности умифеновира у взрослых пациентов с гриппом. В исследование включили 293 амбулаторных пациента в возрасте от 18 до 65 лет с гриппом или ОРВИ, у которых от начала заболевания прошло не более 36 ч. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я — получавшие умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней, 2-я — получавшие плацебо 4 раза в сутки в течение 5 дней. Показано, что терапия умифеновиром влияла на длительность проявления основных симптомов заболевания: через 60 ч после начала терапии разрешение всех симптомов лабораторно подтвержденного гриппа отмечалось у 23,8% пациентов, получавших терапию умифеновиром, что в 5,7 раза превышало аналогичный показатель в группе плацебо, который был равен 4,2% ($p < 0,05$). Применение умифеновира у пациентов с гриппом облегчало тяжесть заболевания, уменьшало выраженность катаральных симптомов и интоксикации, что наиболее отчетливо наблюдалось в течение первых 2–3 сут от начала терапии. Установлено статистически значимое влияние умифеновира на скорость элиминации вируса гриппа, что, в частности, проявлялось уменьшением числа пациентов, у которых выявление РНК вируса сохранялось на 4-е сутки и более (25% в основной группе против 53% в контрольной) ($p < 0,05$). На основании полученных результатов сделано заключение, что эффект умифеновира в терапии гриппа у взрослых пациентов наиболее выражен в остром периоде заболевания и проявляется сокращением сроков разрешения всех симптомов болезни, снижением тяжести проявлений заболевания и сокращением сроков элиминации вируса.

В период эпидемии гриппа А(H1N1) в 2009–2011 гг. противовирусная терапия беременных умифеновиром снижала частоту преждевременных родов, врожденной пневмонии и церебральной ишемии у новорожденных; тератогенное действие умифеновира не зарегистрировано (Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014; Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013), однако крупномасштабных клинических испытаний препарата не проводилось.

Как показали исследования последних лет, отечественный препарат умифеновир обладает широким спектром противовирусного действия,

в том числе в отношении штаммов вируса гриппа, устойчивых к осельтамивиру и занамивиру, кроме того, он обладает низкой токсичностью (Деева Э.Г., 2008), что позволяет использовать его в качестве противовирусного средства для лечения гриппа у беременных.

Большой опыт применения умифеновира у беременных с гриппом имеют врачи Забайкальского края. Проспективное наблюдение за детьми от матерей, получавших умифеновир при беременности, от рождения и в течение первого года жизни не выявило статистически значимых различий в физическом развитии и уровне заболеваемости от их сверстников (Белокриницкая Т.Е., 2010–2014).

Ингибиторы нейраминидазы (ингаляционный препарат занамивир и осельтамивир) высокоэффективны при назначении в первые 36 ч от начала заболевания (Деева Э.Г., 2008; *Hansen C., Desai S., Bredfeldt C. et al.*, 2012; *Liu S.L., Wang J., Yang X.H. et al.*, 2013). Тем не менее существуют данные, свидетельствующие о том, что применение противовирусных препаратов в более поздние сроки (вплоть до 7-го дня заболевания) может быть целесообразным (*Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M. et al.*, 2009).

Во время доклинических исследований осельтамивир и его активный метаболит проникали в молоко лактирующих крыс. Данные по экскреции осельтамивира с грудным молоком у человека и применению осельтамивира кормящими женщинами ограничены. Осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко, создавая субтерапевтические концентрации в крови грудного ребенка [инструкция по медицинскому применению препарата тамифлю* (Tamiflu®), регистрационный номер ЛС-000550].

При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

Начиная с 14-й недели беременности к применению у беременных разрешен интерферон альфа-2b. В период эпидемий гриппа А(H1N1) в 2009–2010 и 2011 гг. в Забайкальском крае в условиях массовой заболеваемости населения гриппом согласно региональному клиническому протоколу, утвержденному Министерством здравоохранения края 06.11.2009 г., интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон*) применялся для лечения гриппа в течение I триместра беременности в условиях информированного добровольного согласия пациенток. Впоследствии у этих пациенток не зарегистрировано ни одного случая аномалий развития плода (Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014).

Следует отметить, что на период эпидемии гриппа А(H1N1) в 2009–2010 гг. препараты осельтамивир и занамивир (реленза*) по

мелкопузырчатых хрипов при аускультации легких, снижение сатурации крови SpO_2 не более 95%.

Медикаментозная терапия

В связи с тем что беременные являются группой повышенного риска по развитию угрожающих жизни осложнений, в качестве этиотропной терапии им показаны противовирусные препараты.

Характеристика этиотропного противовирусного химиопрепарата

- Оказывает непосредственное прямое воздействие на размножение вируса.
- Направлен на определенную вирусспецифическую мишень в цикле репродукции вируса.
- Препарат или его метаболит подавляет репродукцию вируса в клетках, т.е. активен *in vitro*.
- Уровень концентраций, вызывающих подавление вирусов в культуре клеток, достигается в плазме крови людей или в местах локализации размножения вируса.

При назначении лекарственных средств, обладающих противовирусным действием, следует тщательно взвешивать возможные риски для беременной и потомства. Одни препараты обладают доказанным токсическим действием на плод, в то время как о безопасности применения у беременных других лекарственных средств недостаточно информации.

Основным принципом назначения лекарственных препаратов беременным, в том числе противовирусного действия, является строгое соблюдение ограничений к их применению в различные периоды беременности, указанные в инструкциях (листочках-вкладышах) по применению лекарственных препаратов, зарегистрированных на территории РФ.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2009), лечение беременных следует начинать как можно раньше (в течение первых 48 ч заболевания), не дожидаясь результатов лабораторных тестов. По данным большого популяционного исследования, включавшего 111 158 новорожденных от 107 889 матерей, было показано, что беременные с гриппом A(H1N1)pdm09, которые начали получать противовирусную терапию позже 2 дней после диагностики заболевания, госпитализировались значительно чаще, чем те, кто начал противовирусное лечение в течение 2 дней после установления диагноза (ОР — 3,43; 95% ДИ — 1,55–7,56) (Hansen C., Desai S., Bredfeldt C. et al., 2012).

Этиотропное лечение беременных с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания целесообразно начинать и в более поздние сро-

ки. При назначении противовирусных препаратов кормящим женщинам решение вопроса о продолжении грудного вскармливания зависит от тяжести состояния матери (ВОЗ, 2009; CDC, 2011; *Rasmussen S.A., Jamieson D.J.*, 2012).

Выделяют две основные группы противогриппозных препаратов с доказанной клинической эффективностью — блокаторы М2-каналов (амантадин, римантадин) и ингибиторы вирусной нейраминидазы (занамивир, осельтамивир). Мишенью фармакологического действия осельтамивира и занамивира является вирусная нейраминидаза — фермент, встроенный в оболочку вируса. Благодаря ей, с одной стороны, отмечается выход вирусов гриппа из инфицированных эпителиальных клеток, а с другой — ускоряется их проникновение через слизистый барьер к новым эпителиальным клеткам дыхательных путей. Этот процесс и блокируется ингибиторами нейраминидазы (Киселев О.И., Ершов Ф.И., Малый В.П. и др., 2009).

Применение для лечения и профилактики гриппа многих других препаратов [например, бентазола (дибазола*), диоксотетрагидрокси-тетрагидронафталина (оксолиновой мази*), теброфена¹⁾, флоренала²⁾, интерферона в виде носовых капель, тилорона (амиксина*), меглюмина акридоната (циклоферона*), оксодигидроакридинилацетата натрия (неовира*)] не имеет достаточно оснований с точки зрения доказательной медицины.

Проблема всех противовирусных препаратов заключается в формировании устойчивых к ним штаммов вирусов вследствие мутаций. Показано, что резистентность к римантадину/амантадину при сезонном гриппе возникает на 2–3-й день приема препарата — 1/3 пациентов выделяют резистентный вирус. Количество штаммов гриппа (в основном H3N2), резистентных к римантадину/амантадину, возросло от 20% в 2003 г. до 98% в 2005–2009 гг. (CDC, 2009). Установлено, что пандемический вирус гриппа A(H1N1)pdm09 резистентен к римантадину/амантадину. Немаловажен и тот факт, что чувствительные и резистентные к противовирусным препаратам вирусы не имеют различий в патогенности и передаче. Выявлено, что резистентные штаммы могут передаваться от человека к человеку. Следует особо отметить, что резистентность формируется не только при приеме препаратов, и часто она не ассоциирована с их использованием.

Исходя из изложенного выше, применение римантадина и амантадина не рекомендуют у беременных с гриппом в связи с большим количеством штаммов, резистентных к данной группе препаратов, их

способностью проникать через плаценту и оказывать эмбриотоксический эффект.

В России используется отечественный препарат — умифеновир, действующий на вирусы гриппа А и В, в том числе и на римантадин-резистентные штаммы.

О.И. Киселев и соавт. (2015) провели многоцентровое пострегистрационное двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование АРБИТР для оценки эффективности и безопасности умифеновира у взрослых пациентов с гриппом. В исследование включили 293 амбулаторных пациента в возрасте от 18 до 65 лет с гриппом или ОРВИ, у которых от начала заболевания прошло не более 36 ч. Пациенты были рандомизированы в две группы: 1-я — получавшие умифеновир по 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней, 2-я — получавшие плацебо 4 раза в сутки в течение 5 дней. Показано, что терапия умифеновиром влияла на длительность проявления основных симптомов заболевания: через 60 ч после начала терапии разрешение всех симптомов лабораторно подтвержденного гриппа отмечалось у 23,8% пациентов, получавших терапию умифеновиром, что в 5,7 раза превышало аналогичный показатель в группе плацебо, который был равен 4,2% ($p < 0,05$). Применение умифеновира у пациентов с гриппом облегчало тяжесть заболевания, уменьшало выраженность катаральных симптомов и интоксикации, что наиболее отчетливо наблюдалось в течение первых 2–3 сут от начала терапии. Установлено статистически значимое влияние умифеновира на скорость элиминации вируса гриппа, что, в частности, проявлялось уменьшением числа пациентов, у которых выявление РНК вируса сохранялось на 4-е сутки и более (25% в основной группе против 53% в контрольной) ($p < 0,05$). На основании полученных результатов сделано заключение, что эффект умифеновира в терапии гриппа у взрослых пациентов наиболее выражен в остром периоде заболевания и проявляется сокращением сроков разрешения всех симптомов болезни, снижением тяжести проявлений заболевания и сокращением сроков элиминации вируса.

В период эпидемии гриппа А(H1N1) в 2009–2011 гг. противовирусная терапия беременных умифеновиром снижала частоту преждевременных родов, врожденной пневмонии и церебральной ишемии у новорожденных; тератогенное действие умифеновира не зарегистрировано (Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014; Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013), однако крупномасштабных клинических испытаний препарата не проводилось.

Как показали исследования последних лет, отечественный препарат умифеновир обладает широким спектром противовирусного действия,

в том числе в отношении штаммов вируса гриппа, устойчивых к осельтамивиру и занамивиру, кроме того, он обладает низкой токсичностью (Деева Э.Г., 2008), что позволяет использовать его в качестве противовирусного средства для лечения гриппа у беременных.

Большой опыт применения умифеновира у беременных с гриппом имеют врачи Забайкальского края. Проспективное наблюдение за детьми от матерей, получавших умифеновир при беременности, от рождения и в течение первого года жизни не выявило статистически значимых различий в физическом развитии и уровне заболеваемости от их сверстников (Белокриницкая Т.Е., 2010–2014).

Ингибиторы нейраминидазы (ингаляционный препарат занамивир и осельтамивир) высокоэффективны при назначении в первые 36 ч от начала заболевания (Деева Э.Г., 2008; *Hansen C., Desai S., Bredfeldt C. et al.*, 2012; *Liu S.L., Wang J., Yang X.H. et al.*, 2013). Тем не менее существуют данные, свидетельствующие о том, что применение противовирусных препаратов в более поздние сроки (вплоть до 7-го дня заболевания) может быть целесообразным (*Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M. et al.*, 2009).

Во время доклинических исследований осельтамивир и его активный метаболит проникали в молоко лактирующих крыс. Данные по экскреции осельтамивира с грудным молоком у человека и применению осельтамивира кормящими женщинами ограничены. Осельтамивир и его активный метаболит в небольших количествах проникают в грудное молоко, создавая субтерапевтические концентрации в крови грудного ребенка [инструкция по медицинскому применению препарата тамифлю* (Tamiflu®), регистрационный номер ЛС-000550].

При назначении осельтамивира кормящим женщинам следует также учитывать сопутствующее заболевание и патогенность циркулирующего штамма вируса гриппа.

Начиная с 14-й недели беременности к применению у беременных разрешен интерферон альфа-2b. В период эпидемий гриппа А(H1N1) в 2009–2010 и 2011 гг. в Забайкальском крае в условиях массовой заболеваемости населения гриппом согласно региональному клиническому протоколу, утвержденному Министерством здравоохранения края 06.11.2009 г., интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон*) применялся для лечения гриппа в течение I триместра беременности в условиях информированного добровольного согласия пациенток. Впоследствии у этих пациенток не зарегистрировано ни одного случая аномалий развития плода (Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014).

Следует отметить, что на период эпидемии гриппа А(H1N1) в 2009–2010 гг. препараты осельтамивир и занамивир (реленза*) по

уровню безопасности относились к категории FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) C, которая указывает на то, что не были проведены клинические исследования для оценки безопасности применения данных препаратов для беременных и кормящих женщин. Именно поэтому при их назначении пациентки оформляли письменное информированное согласие.

Этиотропная терапия была применена в 100% случаев заболевания беременных с осложненными формами гриппа и у 86% пациенток с гриппом средней степени тяжести (14% женщин отказались от лечения противовирусными препаратами, опасаясь их отрицательного действия на плод).

У беременных с тяжелыми формами гриппа осельтамивир использовался в 96,7% случаев, при гриппе средней степени — в 57%. В суточной дозировке 150 мг (по 75 мг 2 раза) в течение 5 дней препарат назначался во всех случаях неосложненного течения гриппа и в 62,1% — при гриппассоциированных пневмониях. Не зарегистрировано случаев тератогенности или повышения частоты преждевременных родов у пациенток, принимавших осельтамивир (Белокриницкая Т.Е. и др., 2010–2014).

Зарубежные авторы также не выявили взаимосвязи между приемом осельтамивира матерью и неблагоприятными исходами беременности. *A.V. Beau et al.* (2014) дали оценку акушерских и перинатальных исходов в когорте из 337 женщин, получавших осельтамивир, и 674 пациенток с гриппом, не принимавших этот противовирусный препарат. Риски потери беременности составили 1,52 (95% ДИ — 0,80–2,91), преждевременных родов — 0,64 (95% ДИ — 0,31–1,27), неонатальной патологии — 0,62 (95% ДИ — 0,23–1,54) и не отличались между данными группами.

Находившиеся под наблюдением беременные с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии получали увеличенные дозы осельтамивира: в 17,2% случаев дозировка составила 75 мг 3 раза в сутки (225 мг/сут) и в 20,7% — по 150 мг 2 раза (300 мг/сут), курс лечения пролонгировали до 7–10 дней.

Современные зарубежные исследования подтвердили фармакокинетическую обоснованность данных схем лечения. Физиологические изменения в организме беременной приводят к повышению фильтрационной функции почек, ускоренному выведению из организма осельтамивира карбоксилата и, соответственно, к снижению его уровней в плазме крови по сравнению с небеременными (*Beigi R.H., Han K., Venkataramanan R. et al.*, 2011).

V.C. Pillai et al. (2015) обнаружили, что у беременных существенно снижается системная экспозиция осельтамивира карбоксилата (активного метаболита препарата) — на 30% (19/36) ($p < 0,001$). Кроме того, беременность значительно увеличивала его клиренс (на 45%; 95% ДИ — 23–62%) и объем распределения ($p < 0,001$). На основании полученных результатов было сделано заключение, что может потребоваться увеличение рекомендуемых в настоящее время беременным доз осельтамивира в целях достижения сопоставимых фармакологических эффектов с небеременными.

H.J. Dunstan et al. (2014) провели сравнительную оценку исходов беременности при использовании беременными с гриппом А(H1N1)pdm09 осельтамивира ($n=27$) и занамивира ($n=180$) в сравнении с 575 пациентками, получавшими только хорошо известные нетератогенные лекарственные препараты. У матерей, принимавших препараты в I триместре гестации, не зарегистрировано серьезных пороков развития плодов (занамивир: скорректированные ОШ — 0,37; 95% ДИ — 0,02–2,70; осельтамивир: ОШ — 0,81; 95% ДИ — 0,05–14,15). Преждевременные роды (занамивир: ОШ — 0,95; 95% ДИ — 0,45–1,89; осельтамивир: ОШ — 1,68; 95% ДИ — 0,38–5,38) или низкая масса тела при рождении (занамивир: ОШ — 0,94; 95% ДИ — 0,25–2,90; осельтамивир: ОШ — 4,12; 95% ДИ — 0,59–17,99) наблюдались после приема препаратов на любом сроке гестации. По мнению авторов, эти данные не дают основания судить, что использование занамивира или осельтамивира при беременности связано с повышенным риском неблагоприятных исходов для матери и плода, а требуют дальнейших масштабных исследований.

Эффективность сочетанного применения ингибиторов нейраминидазы (осельтамивира, занамивира) и препаратов интерферона альфа-2b (виферона*) при гриппе А(H1N1)pdm09 у беременных исследовали В.В. Лебедев, В.В. Малиновская, С.В. Зотов и соавт. (2015). Согласно полученным результатам, основные клинические эффекты противовирусной терапии в сравниваемых группах были сопоставимы: длительность лихорадки и средний койко-день не имели статистически значимых отличий.

Как показали исследования *T. Svensson et al.* (2011), у матерей, принимавших по поводу гриппа монотерапию осельтамивиром или занамивиром или одновременно эти два препарата, не было статистически значимого увеличения рисков низкой оценки по шкале Апгар, врожденных пороков или задержки внутриутробного развития плода, низкой массы тела при рождении, преждевременных родов или гибели. У младенцев от женщин, получавших ингибиторы нейраминидазы, по

сравнению с детьми от нелеченых матерей, зарегистрирован более высокий риск поздней транзиторной гипогликемии (ОШ — 4,0; 95% ДИ — 1,26–12,76).

Таким образом, учитывая перевес соотношения пользы и риска в сторону положительного влияния на мать, плод и новорожденного при гриппе, противовирусные препараты необходимо назначать при появлении первых признаков гриппа или ОРВИ.

Рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов.

1. **Осельтамивир** (тамифлю*) — препарат выбора из группы ингибиторов нейраминидазы, по 75 мг (1 капсула) 2 раза в сутки в течение 5 дней, при тяжелых/осложненных формах гриппа доза может быть увеличена до 150 мг 2 раза в сутки с продлением курса лечения до 10 дней.
2. **Занамивир** — в виде порошка для ингаляционного применения через дискхалер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней.
3. **Умифеновир** — течение без осложнений: по 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 ч), курс лечения — 5 дней; с осложнениями (в том числе бронхитом, пневмонией) — по 200 мг 4 раза в сутки (каждые 6 ч) в течение 5 дней, затем по 200 мг 1 раз в неделю в течение 4 нед.
4. Начиная с 14-й недели беременности в первые часы заболевания и до 3-го дня болезни возможно использование интерферона альфа-2b (виферона*) в суппозиториях по 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение 5–10 дней.

Противовоспалительная и жаропонижающая терапия

Противовирусная терапия у беременных должна сопровождаться назначением патогенетических средств. Известно, что главный симптом любого инфекционного заболевания — лихорадка. В процессе родоразрешения лихорадка также является фактором риска развития судорог, энцефалопатии, параличей и гибели плода. В этой связи беременным с высокой лихорадкой следует назначать жаропонижающие средства.

В главе 3 показано, что гипертермия у беременных в течение I триместра существенно увеличивает риск возникновения дефектов медуллярной трубки и может быть связана с другими врожденными дефектами и неблагоприятными исходами у плода. Имеющиеся данные позволяют предположить, что риск возникновения врожденных дефектов, связанных с температурой тела, может быть снижен путем применения жаропонижающих препаратов. Препаратом выбора среди всех

лекарственных средств, обладающих антипиретическим действием, выступает парацетамол, разрешенный к применению в течение всей беременности. При соблюдении ограничений к применению в III триместре возможно использование и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (ибупрофена, целекоксиба). Большинство комбинированных препаратов, позиционируемых как средства от гриппа и простуды, отпускаемых без рецепта врача, противопоказаны к применению во время беременности.

Жаропонижающим препаратом первого выбора является парацетамол, однако возможно назначение и некоторых других нестероидных противовоспалительных препаратов.

- **Парацетамол** — по 500–1000 мг до 4 раз в сутки (не более 4 г в сутки).
- **Ибупрофен** — по 200–400 мг 3–4 раза в сутки в течение 3–5 дней. Максимальная суточная доза — 1200 мг. Препарат противопоказан в III триместре беременности.
- **Целекоксиб** — по 100–200 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 дней. Максимальная рекомендуемая суточная доза при длительном приеме — 400 мг. Исключить применение препарата в III триместре.

Антибактериальная терапия

Беременным при легких формах гриппа, и если они ранее были здоровы, антибактериальной терапии обычно не требуется. Применение антибактериальных препаратов у беременных возможно лишь в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Во время беременности безопасным для плода является назначение пенициллинов, в том числе ингибиторозащищенных, цефалоспоринов. Среди карбапенемов более безопасен для плода меропенем. В группе макролидов для беременных разрешено применение спирамицина и джозамицина*. Применение азитромицина, mideкамицина, кларитромицина возможно только в том случае, если потенциальная польза терапии для матери превосходит возможный риск для плода. Метронидазол противопоказан в I триместре беременности.

Противопоказаны при беременности тетрациклины, доксициклин, фторхинолоны, ко-тримоксазол и сульфаниламиды.

В амбулаторных условиях основной путь введения антибиотиков — внутрь. При острых неосложненных инфекциях у беременных без коморбидности и риска наличия резистентной микрофлоры целесо-

образно назначение антибактериальных препаратов узкого спектра действия, активных в отношении потенциальных возбудителей.

Пример

Пневмония: амоксициллин, или амоксициллин + клавулановая кислота, или макролид (комбинация этих антибиотиков на первом этапе нецелесообразна).

Острый риносинусит: амоксициллин, или амоксициллин + клавулановая кислота, или цефиксим.

Острый тонзиллит: амоксициллин, или феноксиметилпенициллин, или цефалексин, или макролид.

В случае развития на фоне антибактериальной терапии местного кандидоза (слизистой оболочки полости рта, половых органов) беременным назначают только местные противогрибковые препараты. Препараты флуконазола для приема внутрь и внутривенно беременным противопоказаны. Разрешено применение флуконазола в виде вагинальных свечей [Грипп у беременных. Клинические рекомендации (проект) Национального научного общества инфекционистов, 2015].

Важным аспектом лечения пневмоний у больных с осложненными формами гриппа является выбор антибактериальной терапии. При постановке диагноза пневмонии, согласно существующим международным рекомендациям, антибактериальная терапия должна быть назначена в течение ближайших 4 ч. Этот показатель относится к числу индикаторов, по которым оценивают качество оказания лечебной помощи. У тяжелых больных способ введения антибиотиков — внутривенный.

При вторичной вирусно-бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители — *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenza*) предпочтительнее использовать следующие схемы антибиотикотерапии:

- цефалоспорины III поколения ± макролид;
- защищенный аминопенициллин ± макролид.

При третичной бактериальной пневмонии (наиболее вероятные возбудители — метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, грамотрицательные микроорганизмы) обосновано назначение таких препаратов (в различных комбинациях), как:

- цефалоспорины IV поколения ± макролид;
- карбапенемы;
- ванкомицин;
- линезолид.

У всех беременных с пневмонией должны определяться показатели сатурации кислорода. Адекватная респираторная поддержка — важнейший и необходимый компонент комплексной терапии беременной с гриппозной пневмонией.

Акушерская тактика при гриппе

Акушерская тактика при гриппе определяется несколькими аспектами: тяжестью состояния пациентки, состоянием плода, сроком гестации. При тяжелом и среднетяжелом течении заболевания до 12 нед гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений рекомендуется прерывание беременности после излечения гриппа. При отказе пациентки от прерывания беременности необходима биопсия ворсин хориона для выявления хромосомных аномалий плода.

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжены с большим количеством осложнений: усугублением течения основного заболевания и прогрессированием вызванных им осложнений, дыхательной недостаточностью, возникновением акушерских кровотечений, интранатальной гибелью плода, послеродовыми гнойно-септическими осложнениями.

Досрочное родоразрешение путем кесарева сечения по жизненным показаниям в интересах матери показано (с проведением всех необходимых мероприятий по профилактике коагулопатического и гипотонического акушерского кровотечения):

- при невозможности устранения гипоксии на фоне ИВЛ;
- прогрессировании дыхательной недостаточности;
- развитии альвеолярного отека легких;
- рефрактерном септическом шоке.

В случае развития спонтанной родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем состояния матери и плода. Необходимо проводить тщательное обезболивание, детоксикационную, антибактериальную терапию, респираторную поддержку, вводить препараты, улучшающие функции фетоплацентарного комплекса. Во втором периоде для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности следует ограничить потуги путем пудендальной анестезии и/или эпизиотомии. При необходимости быстрого окончания родов следует применить вакуум-экстракцию или наложить акушерские щипцы.

Кесарево сечение выполняют при наличии абсолютных акушерских показаний, а также умирающей женщине в случае резкой декомпенса-

ции заболевания (для сохранения жизни плода). При необходимости оперативного родоразрешения в качестве анестезиологического пособия следует считать предпочтительными методы регионарной анестезии на фоне постоянной респираторной поддержки (при отсутствии противопоказаний: шока, коагулопатии потребления, полиорганной недостаточности).

Всем пациенткам независимо от срока беременности показана профилактика кровотечения. В послеродовом (постабортном) периоде назначают утеротоники на 2–3 дня и продолжают лечение гриппа и пневмонии, начатое до родов (выкидыша).

Во всех случаях время и метод родоразрешения определяет консилиум врачей индивидуально для каждой пациентки.

Оценка эффективности лечения

Критерии выписки из стационара беременных и родильниц, перенесших грипп:

- нормальная температура тела в течение 3 дней (после выписки из стационара больная приступает к работе не ранее 7 сут от нормализации температуры тела);
- отсутствие симптомов поражения дыхательных путей;
- отсутствие изменений лабораторных показателей;
- отсутствие акушерских осложнений (беременности, послеродового периода).

Интенсивная терапия при тяжелых формах гриппа А(Н1N1)рdт09 у беременных

Вопросы организации медицинской помощи больным с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А(Н1N1)рdт09

Среди многочисленных трудностей, с которыми столкнулись врачи, в том числе анестезиологи-реаниматологи, Забайкальского края в условиях пандемии гриппа А(Н1N1) 2009–2010 гг. и массового поступления больных, — отсутствие четких алгоритмов лечебной тактики при тяжелых формах инфекционного процесса и вызванных им осложнений.

Ввиду относительно ограниченного контингента беременных с тяжелыми формами гриппа А(Н1N1)рdт09 и их неоднородности, представляется затруднительным обобщить достаточное количество наблюдений для представления адекватных сведений об особенностях интенсивной терапии тяжелых форм в целом и респираторной под-

держки в частности (Сухотин С.К. и др., 2010). Большинство доступных сведений имеют IV–V уровень доказательности. Именно поэтому есть возможность привести аспекты организации медицинской помощи, результаты наблюдений течения и эффективности схемы лечения всех пациентов с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09.

На фоне значительного потока больных с тяжелым течением гриппа для оптимизации оказания помощи пациентам приняты следующие организационные решения.

1. Из многопрофильных стационаров выписано максимальное количество больных.
2. Прекращена плановая госпитализация.
3. В учреждениях здравоохранения введен строгий карантин.
4. Для госпитализации беременных с гриппом отведен крупнейший в краевом центре многопрофильный стационар — краевая клиническая больница № 1 (ККБ № 1 г. Читы), имеющий в своем составе перинатальный центр, гинекологическое отделение, два ОРИТ на 24 койки. Всего в ККБ № 1 выделено 500 мест для больных с ОРВИ, из них 340 — для беременных (280 — в малых изолированных палатах), 80 мест — в перинатальном центре. Тактика госпитализации беременных до 30 нед беременности — в ККБ № 1, свыше 30 нед — в краевой перинатальный центр. Для лечения взрослых пациентов с пневмониями выделено 160 мест (стационар обслуживал 2 дежурных дня в неделю). Кочная емкость ОРИТ ККБ № 1 увеличена до 30, из них 12 выделено для больных с ОРВИ.
5. Госпитализация взрослых пациентов проводилась преимущественно в городскую клиническую больницу № 1 (ГКБ № 1 г. Читы) — 4 дежурных дня в неделю. Больные с тяжелыми пневмониями переводились из прочих стационаров города также в ОРИТ ГКБ № 1.
6. Общий коечный фонд ОРИТ ГКБ № 1 г. Читы увеличен с 31 до 50 коек. Выделено ОРИТ для оказания помощи больным с тяжелыми формами гриппа на 18 коек.
7. Проведено усиление дежурных бригад ОРИТ, как врачебного, так и среднего медицинского персонала, за счет внутренних резервов и привлечения клинических ординаторов медицинской академии.
8. Разработано методическое письмо по организации и схеме оказания медицинской помощи больным с тяжелыми формами гриппа, утвержденное Министерством здравоохранения края.
9. Дополнительно приобретена аппаратура для ИВЛ.

Как показал накопленный опыт, эти меры оказались оправданными, весьма удачными и могут быть использованы в дальнейшем при

регистрации пандемии гриппа с большим количеством тяжелых форм. Концентрация беременных с гриппом в одном стационаре способствовала скорейшему внедрению принятых схем ведения, а также оптимальному использованию лекарственных препаратов и оборудования для респираторной терапии.

Массовое поступление в стационар больных в тяжелом и среднетяжелом состоянии с признаками дыхательной недостаточности, которым требовались динамическое врачебное наблюдение и респираторная поддержка, определило необходимость организации палат респираторной терапии. В данных палатах проводили кислородотерапию, ингаляции небулайзерами. Для развертывания новых кислородных точек использовались кислородные ингаляционные станции типа КИС-М, выделенные структурами министерства обороны. Эффективными при оксигенотерапии были маски с мешком-ресивером, маски с клапаном Вентури.

В период эпидемии усилилось внимание надзорных органов как к организации лечебного процесса, так и к собственно лечению больных. Серьезной проблемой являлся вопрос об обеспечении медицинскими кадрами, имеющими соответствующие сертификаты по специальности. К сожалению, в отношении эпидемий не предусмотрены нормативные акты Росздравнадзора.

Показания к переводу в отделение реанимации и интенсивной терапии

Согласно Методическим рекомендациям по лечению гриппа А(Н1N1)pdm09 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2011), показания к переводу в ОРИТ следующие.

Клиническая картина быстро прогрессирующей острой дыхательной недостаточности (частота дыхания — >30 в минуту, SpO_2 — $<90\%$, $AD_{\text{сист}}$ — <90 мм рт.ст.), а также другая органная недостаточность (острая почечная недостаточность, энцефалопатия, коагулопатия и др.).

Всего в ОРИТ ККБ № 1 и ГКБ № 1 г. Читы — административного центра Забайкальского края — за неполный месяц госпитализировано 109 больных с пневмониями, причем показатели тяжести течения и летальности в разных стационарах практически идентичные (табл. 5.1). Следует отметить, что в представленной таблице учитывались все пациенты с тяжелыми пневмониями, которым в указанные сроки потребовалась интенсивная терапия вне зависимости от этиологического фактора [грипп А(Н1N1) лабораторно подтверждался в последующем не

у всех больных]. Органами санэпиднадзора признано нецелесообразным рутинное массовое вирусологическое исследование заболевших.

Таблица 5.1. Исходы тяжелых пневмоний на фоне острой респираторной вирусной инфекции в г. Чите (осень 2009 г.)

Стационары	Поступило больных в ОРИТ*	Проводилась инвазивная ИВЛ	Летальность
ККБ № 1	49	17 (35%)	17 (35%)
ГКБ № 1	60	22 (37%)	20 (33%)

* Представлены данные за неполный месячный период.

Отмечен ряд клинических особенностей тяжелых пневмоний на фоне гриппа А(Н1N1)рdм09, соответствующий сведениям коллег из других регионов:

- сухой непродуктивный кашель;
- серозно-геморрагическая мокрота;
- затяжное течение;
- лейкопения;
- тромбоцитопения.

В Методических рекомендациях по лечению гриппа А(Н1N1)09 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2011) указано, что важными особенностями течения пандемического варианта гриппа являются более частое и выраженное поражение нижних дыхательных путей, способность к развитию и быстрому прогрессированию острой дыхательной недостаточности вследствие вирусной пневмонии с развитием ОРДС, а в ряде случаев — шока, почечной дисфункции и коагулопатии потребления. Это требует проведения лечения у части больных в условиях ОРИТ. По данным ВОЗ, от 10 до 30% госпитализированных больных гриппом А(Н1N1)рdм09 нуждались в лечении в условиях ОРИТ.

Критические состояния у таких больных в первую очередь включают быстропрогрессирующее поражение нижних отделов трахеобронхиального дерева с развитием вирусной пневмонии и ОРДС со стойкой гипоксемией. Особенности тяжелого течения респираторной вирусной инфекции: быстрое развитие (в первые 72 ч) острой дыхательной недостаточности, выраженная гипоксемия ($p_aO_2 < 60$ мм рт.ст.), рефрактерность к проводимой комплексной терапии, высокий риск баротравмы (пневмоторакса) при проведении ИВЛ. Другими осложнениями болезни являются вторичные инфекционные процессы (пневмония, септический шок), почечная и полиорганная недостаточность, миокардит,

менингоэнцефалит, а также декомпенсация сопутствующих хронических болезней (бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, хронической сердечной недостаточности). У пациентов с тяжелым течением, как правило, отмечали повышение уровня лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и креатинина, лейкопению и лимфопению (Методические рекомендации по лечению гриппа А(Н1N1)09 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2011; Сухотин С.К. и др., 2011).

Серьезной проблемой оказалось большое количество беременных, заболевших гриппом А(Н1N1)pdm09. Ежедневные темпы прироста заболеваемости в этой популяции в Забайкальском крае достигли в разгар эпидемии 111%, в то время как этот показатель среди взрослых составил 67%. В целом на пике эпидемического процесса заболели 14% всех состоящих на диспансерном учете беременных, что существенно превысило аналогичные показатели в других группах населения (у детей, подростков, взрослых). При этом в 12% случаев регистрировались осложнения, в 5% — тяжелые вирусно-бактериальные пневмонии, в 0,3% — летальные исходы. Развитие тяжелых пневмоний наблюдалось преимущественно в возрастной группе 25–45 лет.

Несомненна необходимость технического усиления приемно-диагностических отделений и ОРИТ при массовом поступлении больных с пневмониями на фоне ОРВИ:

- развертывание дополнительных кислородных точек;
- приобретение портативных пульсоксиметров;
- приобретение небулайзеров;
- приобретение кислородных масок, в том числе с клапаном Вентури, назальных канюль;
- оснащение аппаратурой для неинвазивной ИВЛ (до 20% числа больных);
- оснащение аппаратурой для инвазивной ИВЛ (≥50% числа больных в ОРИТ при исходном несоответствии положениям приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 919н «Порядок оказания анестезиолого-реанимационной помощи взрослому населению»);
- оснащение противопролежневыми матрасами (≥50% числа больных при исходном несоответствии положениям приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 919н «Порядок оказания анестезиолого-реанимационной помощи взрослому населению»).

Заслуживает внимания психологическое состояние в коллективе ОРВИ в период эпидемии, которое можно охарактеризовать как депрессивное вследствие влияния ряда факторов:

- массовости поступления больных;
- отсутствия единой четкой схемы интенсивной терапии;
- высокой летальности, в том числе пациентов молодого возраста;
- неудовлетворенности родственников больных результатами лечения;
- пристального внимания к работе медицинских учреждений со стороны органов власти и средств массовой информации;
- возрастания физической нагрузки, дополнительных дежурств;
- тревоги медицинского персонала за судьбу родственников;
- непредсказуемости течения эпидемического процесса и невозможности прогнозирования количества поступлений.

Принятие комплекса приведенных в статье организационных решений и создание алгоритма интенсивной терапии, в первую очередь респираторной поддержки, способствовало нивелированию неблагоприятных сдвигов психологического состояния в коллективе.

Схема интенсивной терапии при тяжелых формах гриппа A(H1N1)pdm09

Принципиальная схема комплексной интенсивной терапии включает:

- этиотропное лечение противовирусными и антибактериальными препаратами;
- респираторную терапию;
- нутритивную поддержку;
- иммунозаместительную терапию;
- антикоагулянтную терапию;
- коррекцию полиорганных нарушений.

Этиотропная терапия тяжелых форм гриппа A(H1N1)pdm09

Антивирусная терапия в первую очередь показана пациентам с наличием факторов риска неблагоприятного развития болезни:

- беременности;
- индекса массы тела $>30 \text{ кг/м}^2$;
- лиц с хроническими заболеваниями легких (бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и др.);



Рис. 3.1. ВАР плода при гриппе А(Н1N1), перенесенном на 7–8-й неделе гестации (аномалия лицевого черепа — седловидный нос, *spina bifida*, аномалия нижних конечностей). Фотоархив профессора Белокрилицкой Т.Е.



Рис. 3.2. ВАР плода при гриппе А(Н1N1), перенесенном на 7–8-й неделе гестации (аномалия нижних конечностей). Фотоархив профессора Белокрилицкой Т.Е.

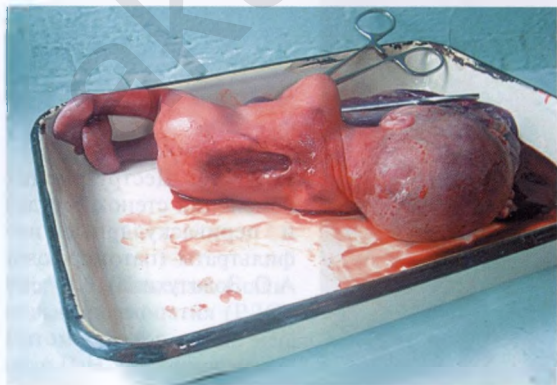


Рис. 3.3. ВАР плода при гриппе А(Н1N1), перенесенном на 7–8-й неделе гестации (умеренная гидроцефалия, рахизизис, аномалия нижних конечностей). Фотоархив профессора Белокрилицкой Т.Е.

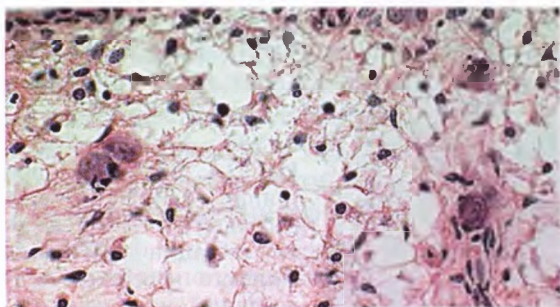


Рис. 3.4. Вирусное поражение децидуальных клеток — крупные клетки со светлыми ядрами (патоморфолог А.О. Золотухина)

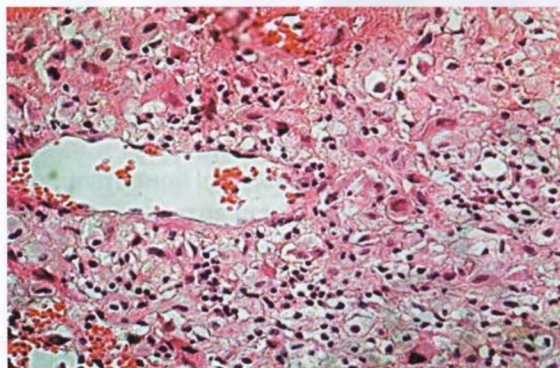


Рис. 3.5. Лимфоидно-макрофагальная инфильтрация в базальной пластинке и крупные «гриппозные» клетки (патоморфолог А.О. Золотухина)

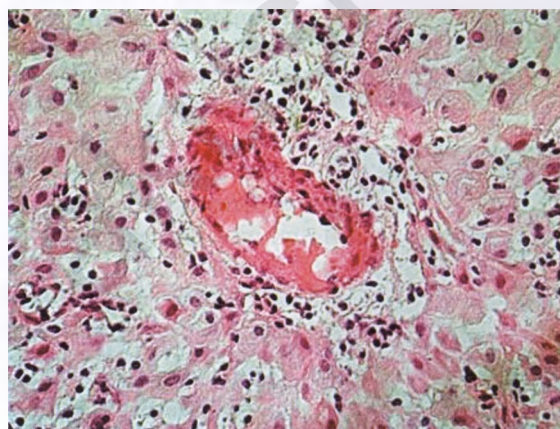


Рис. 3.6. Деструктивные изменения стенок сосудов и периваскулярные инфильтраты (патоморфолог А.О. Золотухина)

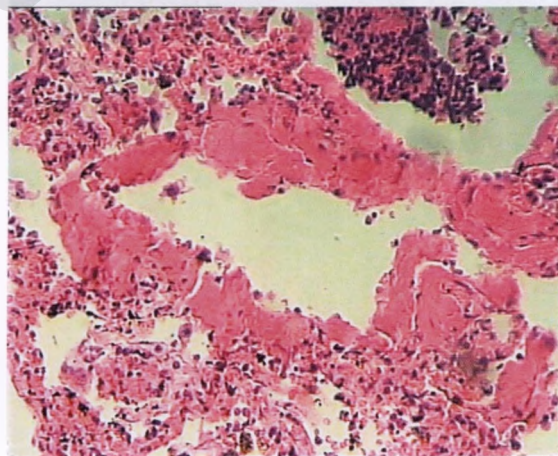
Рис. 3.7. Отек гортани, слизистая с множественными мелкоточечными, очаговыми и сливными кровоизлияниями («пылающий» вид). Патоморфолог канд. мед. наук Н.Н. Чарторижская



Рис. 3.8. Легкие у беременной с вирусно-бактериальной пневмонией (увеличены в размерах и массе, ткань «пестрого вида» («большие пестрые легкие»). Патоморфолог канд. мед. наук Н.Н. Чарторижская



Рис. 3.9. Тяжелая гиалиновая пневмония (РДС). Патоморфолог канд. мед. наук Н.Н. Чарторижская



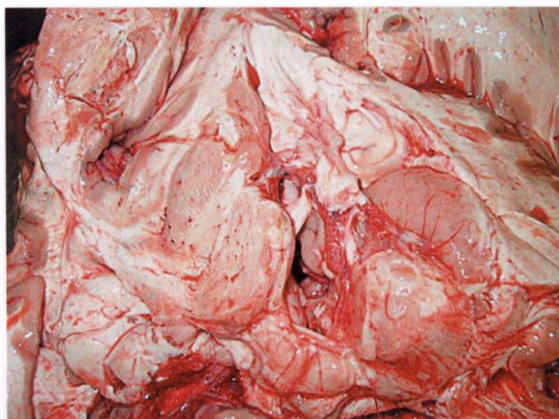


Рис. 3.10. Диapedезные кровоизлияния в белом веществе головного мозга. Патоморфолог канд. мед. наук Н.Н. Чарторижская

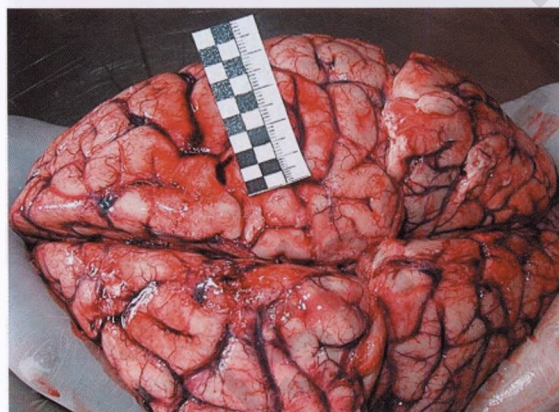


Рис. 3.11. Отек головного мозга, массивные субарахноидальные кровоизлияния в лобно-теменных долях. Патоморфолог канд. мед. наук Н.Н. Чарторижская

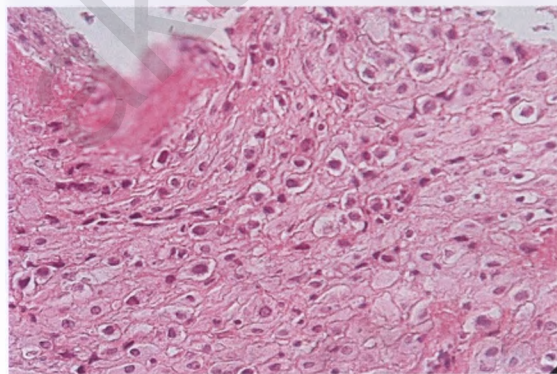


Рис. 3.12. Базальный ганглий с крупными клетками со светлым ядром (при вирусном поражении). Патоморфолог Е.А. Фесик

Рис. 3.13. Набухание эндотелия сосудов ворсин (артериол, венул) — клетки эндотелия увеличены в размерах, ядра смещены к просвету сосуда, расположены частоколом. Патоморфолог Е.А. Фесик

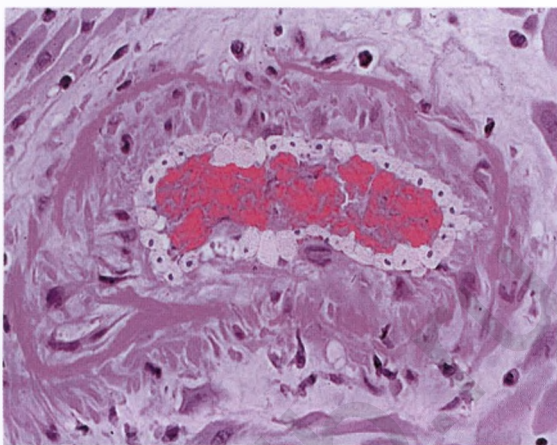


Рис. 5.1. Инсуффляция увлажненного кислорода беременной с гриппом А(H1N1) через назальные канюли (наблюдение авторов)



Рис. 5.2. Неинвазивная ИВЛ через маску у беременной с гриппом А(H1N1). Возвышенное положение головного конца кровати (наблюдение авторов)





Рис. 5.3. Инвазивная ИВЛ у пациентки с гриппом А(H1N1). Ожирение (наблюдение авторов)



Рис. 5.4. Инвазивная ИВЛ у пациентки с гриппом А(H1N1) (наблюдение авторов)



Рис. 5.5. Неинвазивная ИВЛ через маску у беременной с гриппом А(H1N1). Возвышенное положение головного конца кровати (наблюдение авторов)

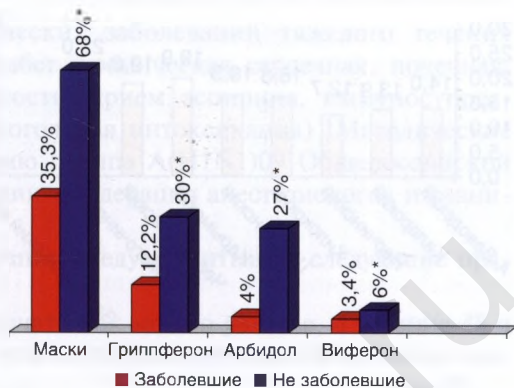


Рис. 6.2. Виды профилактики гриппа у беременных, %

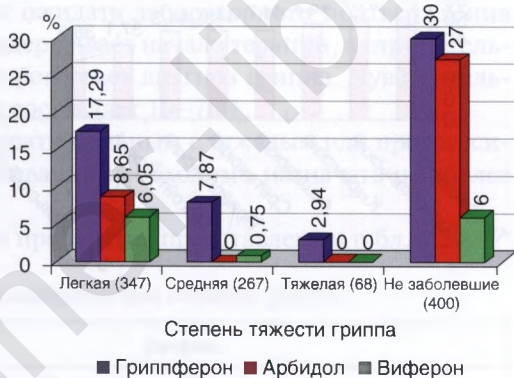


Рис. 6.3. Степень тяжести гриппа у беременных в зависимости от вида фармпрофилактики, %

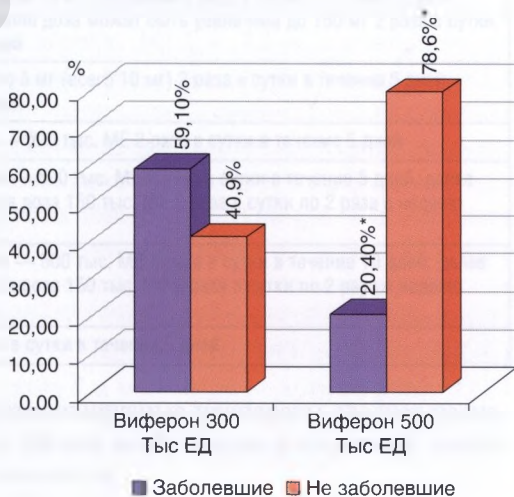


Рис. 6.4. Заболеваемость беременных гриппом в зависимости от профилактической дозы виферона*, %

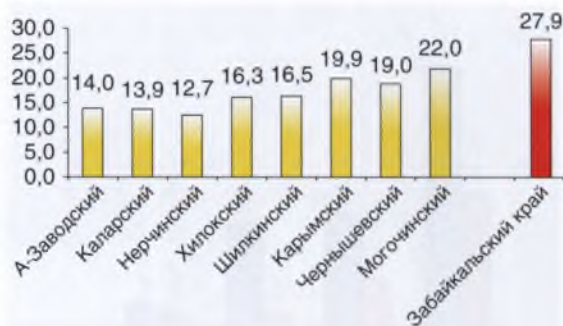


Рис. 6.5. Заболеваемость беременных гриппом (%) в районах Забайкальского края, где проводилась фармпрофилактика

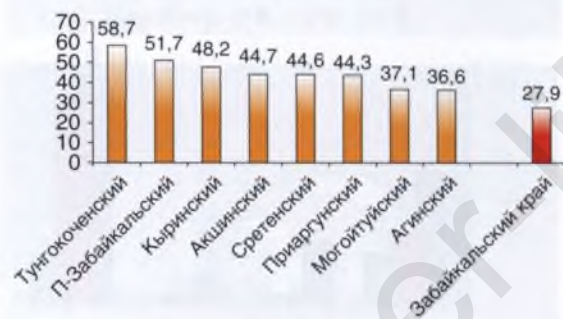


Рис. 6.6. Заболеваемость беременных гриппом (%) в районах Забайкальского края, где фармпрофилактика не проводилась

- сопутствующих соматических заболеваний тяжелого течения (таких как сахарный диабет, хроническая сердечная, почечная, печеночная недостаточность, прием аспирина, иммуносупрессантов, хроническая алкогольная интоксикация) [Методические рекомендации по лечению гриппа А(Н1N1)09 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2011].

При противовирусной терапии следует учитывать следующие правила.

1. Лечение должно быть начато как можно раньше, в течение 48 ч от начала заболевания, что в большей степени обеспечивает выздоровление.
2. При лечении не следует ожидать лабораторного подтверждения гриппа, поскольку это задерживает начало терапии, а отрицательный экспресс-тест не опровергает диагноз гриппа. Чувствительность к экспресс-тестам составляет 10–70%.
3. Противовирусные препараты больным с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания необходимо назначать и в более поздние сроки.

Информация по дозировке препаратов представлена в табл. 5.2.

Таблица 5.2. Дозы этиотропных препаратов при лечении гриппа

Препарат	Лечение
Осельтамивир	1 капсула 75 мг или 75 мг суспензии 2 раза в сутки в течение 5 дней, при тяжелом гриппе доза может быть увеличена до 150 мг 2 раза в сутки, курс — до 10 дней
Занамивир	Две ингаляции по 5 мг (всего 10 мг) 2 раза в сутки в течение 5 дней, курс — до 10 дней
Интерферон-альфа-2b в суппозиториях	Легкой степени — 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней
	Средней степени — 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней, далее поддерживающая доза 150 тыс. МЕ 2 раза в сутки по 2 раза в неделю в течение 3 нед
	Тяжелой степени — 500 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее поддерживающая доза 150 тыс. МЕ 2 раза в сутки по 2 раза в неделю в течение 3 нед
Умифеновир	По 200 мг 4 раза в сутки в течение 5 дней

Другие специфические противовирусные препараты следует назначать с учетом эффективности против возбудителя конкретной эпидемии и безопасности при беременности.

Изменения иммунного статуса и микрофлора дыхательных путей при тяжелых формах гриппа A(H1N1)pdm09

Важными аспектами ретроспективного анализа особенностей клинического течения гриппа A(H1N1)pdm09 являются состояние системы иммунитета и характер контаминации дыхательных путей у пациентов с пневмониями на фоне тяжелого течения вирусной инфекции.

Выполнены ретроспективное исследование 57 изолятов от 43 пациентов с пневмонией на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 в возрасте 25–50 лет и 32 иммунограммы. Контрольные результаты получены при обследовании 20 здоровых доноров. Проведено сравнение иммунологического и эпидемиологического статусов у больных с гриппом A(H1N1)pdm09, осложненным пневмониями разной степени тяжести.

Лимфоцитарные клетки с маркерами CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ исследовались методом непрямой поверхностной иммуофлюоресценции. Уровень иммуноглобулинов классов A, M, G (IgA, IgM, IgG) у больных устанавливался с помощью радиальной иммунодиффузии (*Mancini A.*, 1968). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определялась диск-диффузионным методом и анализировалась компьютерной программой *Whonet*.

При анализе состояния иммунного статуса у больных с гриппом A(H1N1)pdm09, осложненным развитием нетяжелых пневмоний, отмечались умеренные сдвиги параметров. Так, в сравнении с группой контроля в 1,3 раза снижалось относительное количество в крови лимфоцитов, в 1,4 — CD4⁺-клеток и в 1,2 возрастало содержание CD8⁺-лимфоцитов (см. табл. 4.5). При этом соотношение CD4⁺/CD8⁺ уменьшалось в 1,6 раза. Статистически значимого отклонения уровня иммуноглобулинов и концентрации лейкоцитов не регистрировалось.

Установлено, что у больных с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 выявлялись выраженные отклонения исследуемых показателей системы иммунитета. В крови пациентов регистрировался более низкий уровень субпопуляций лимфоцитов (табл. 5.3). Так, общее число лимфоцитов в крови у больных с тяжелыми пневмониями уменьшалось на 43% относительно контрольных величин, количество CD3⁺-лимфоцитов — более чем в 2 раза по сравнению со значениями доноров и в 1,6 раза — больных с нетяжелыми пневмониями. В наибольшей степени проявлялось снижение количества CD4⁺-лимфоцитов — в 2,9 раза в сравнении с группой здоровых людей ($p < 0,05$) и в 1,7 раза —

относительно пациентов с менее тяжелым течением патологического процесса ($p < 0,05$). Количество $CD8^+$ -лимфоцитов также уменьшалось в крови больных с тяжелыми пневмониями по сравнению с контролем в 1,7 раза ($p < 0,05$), а от значений у пациентов с нетяжелыми пневмониями — в 1,5 раза. Регистрировалось снижение величины соотношения $CD4^+/CD8^+$ в 1,75 раза от уровня доноров ($p < 0,05$). Кроме того, в данной группе пациентов наблюдалось уменьшение содержания IgA на 27% (см. табл. 5.3).

Таблица 5.3. Показатели Т-клеточного и гуморального звена иммунной системы у больных с осложненным течением гриппа A(H1N1)pdm09, $M \pm m$

Показатель	Контроль (n=20)	Нетяжелые пневмонии (n=18)	Тяжелые пневмонии (n=14)
Лейкоциты, мкл	6514±521	6128±607	7885±872
Лимфоциты, %	30±2,7	23,0±2,4*	17,4±2,1*#
CD3 ⁺ , %	79±3,0	75,8±3,7	52,2±2,4*#
CD4 ⁺ , %	45±3,0	32,5±2,4*	22,5±2,2*#
CD8 ⁺ , %	32±2,0	39,1±2,7*	27,3±2,2#
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,4±0,2	0,9±0,1*	0,8±0,1*
IgG, мг/мл	21,8±3,3	23,3±3,6	24,3±4,1
IgA, мг/мл	2,1±0,2	1,9±0,3	1,6±0,2*
IgM, мг/мл	1,8±0,4	2,3±0,5	2,2±0,5

* Достоверность различий относительно контроля ($p < 0,05$).

Достоверность различий относительно больных с нетяжелыми пневмониями ($p < 0,05$).

Пациентам с пневмониями на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 выполнялись посевы мокроты и в ряде случаев бактериологическое исследование бронхиальных смывов. Установлено, что в посевах мокроты чаще всего отмечался рост *Streptococcus mitis* (17% всех обследованных больных с пневмониями), гораздо реже регистрировался *Staphylococcus aureus* (4%) (табл. 5.4). При этом в 24% всех исследований выявлялась ассоциация бактериальной микрофлоры с *Candida albicans*, в 22% случаев роста не отмечалось.

В случае бактериологического исследования смывов бронхиального дерева, в том числе у пациентов, которым проводилась инвазивная респираторная терапия:

- рост *Streptococcus mitis* регистрировался в 24% случаев;
- на втором месте по частоте выявления оказалась *Pseudomonas aeruginosa* — 10%;
- еще реже встречался *Staphylococcus aureus* — 6%;

Таблица 5.4. Микрофлора при бактериологическом исследовании отделяемого из дыхательных путей пациентов с пневмонией на фоне гриппа А(Н1N1)рdm09 (в % относительно всех посевов у больных с пневмониями)

Микрофлора	Мокрота	Смыв из бронхов
<i>Citrobacter freundii</i>	3	–
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	–
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	4,7
<i>Escherichia coli</i>	2	4,7
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ss. <i>pneumonia</i>	–	4,7
No growth (нет роста)	22	23,8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	9,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	4,7
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	–	4,7
<i>Staphylococcus, coagulase negative</i>	1	4,7
<i>Streptococcus mitis</i>	17	23,8
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	4,7
<i>Streptococcus salivarius</i>	–	4,7
<i>Streptococcus sanguis</i>	3	4,7
<i>Candida albicans</i> (в ассоциации)	24	4,7

- ассоциация бактериальной микрофлоры с *Candida albicans* отмечалась в 5% случаев.

При анализе чувствительности наиболее распространенного возбудителя *Streptococcus mitis* при тяжелых пневмониях на фоне гриппа А(Н1N1)рdm09 установлены следующие результаты:

- меропенем (меронем*) подавлял рост в 100% посевов;
- цефазолин — в 87%;
- цефтриаксон — в 85%;
- ванкомицин — в 77%;
- амикацин — в 67%;
- цефепим — в 62%;
- левофлоксацин — в 54%;
- ципрофлоксацин — в 46%;
- азитромицин — в 42%;
- амоксициллин — в 38%.

В отношении *Staphylococcus aureus* определена наибольшая чувствительность к амикацину, меропенему, цефазолину и азитромицину, а рост *Pseudomonas aeruginosa* в максимальной степени подавлялся амикацином, ципрофлоксацином и меропенемом.

У некоторых пациентов с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09 в ранние сроки с момента заболевания регистрировалась лейкопения до $1,5-3,5 \times 10^9/\text{л}$. Тем не менее такая динамика не выявлялась в когорте больных, вероятно, вследствие разных вариантов течения системного воспалительного процесса, присоединения бактериальной микрофлоры и особенностей ответа механизмов защиты.

В ранние сроки с момента внедрения вируса A(H1N1)pdm09 недостаточно времени для формирования адекватного иммунного ответа с участием специфических антител. В этот период в большей степени активируются механизмы неспецифической защиты с участием нейтрофилов и макрофагов, вследствие чего регистрируется уменьшение относительного количества лимфоцитов. Известно, что в противовирусной резистентности важное значение отводится CD8⁺-клеткам. Данная субпопуляция Т-лимфоцитов способна распознавать клетки организма человека, продуцирующие чужеродную генетическую информацию, в том числе под влиянием вирусной контаминации. Т-цитотоксические лимфоциты индуцируют в пораженных клетках процессы апоптоза и способствуют ограничению вирусной инвазии. Участие CD4⁺-клеток на данном этапе течения патологического процесса малозначимо, поэтому у больных регистрируется разнонаправленная динамика CD4⁺- и CD8⁺-клеток со снижением соотношения CD4⁺/CD8⁺. Тем не менее в группе больных с тяжелыми пневмониями наблюдается значительное снижение как CD4⁺-клеток, так и CD8⁺. По всей видимости, течение системного воспалительного процесса на фоне массивной вирусно-бактериальной контаминации при этом переходит в стадию иммунопаралича и иммунодиссонанса с ограничением функции CD8⁺-лимфоцитов. Кроме того, чрезмерная индукция апоптоза может приводить к срыву механизмов адаптации, декомпенсации нарушений функций органов и систем, в частности, с развитием ОРДС, и снижение числа Т-цитотоксических лимфоцитов может быть целесообразной реакцией.

В ранние сроки с момента заболевания при гриппе A(H1N1)pdm09 не регистрируется значительных изменений состояния гуморального звена иммунной системы, так как для формирования адекватного антительного ответа требуется определенный промежуток времени. Снижение уровня IgA объясняется широким вовлечением в патологический процесс слизистых оболочек дыхательных путей и его возможным потреблением при реализации защитных программ.

Результаты ретроспективного бактериологического мониторинга свидетельствуют о контаминации дыхательных путей больных с грип-

пом A(H1N1)pdm09 условно-патогенной микрофлорой. В большинстве случаев выявлялся *Streptococcus mitis*, чувствительный к антибактериальным препаратам различных групп. Тем не менее в интенсивной терапии тяжелых пневмоний на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 в клиниках в основном применялось сочетание цефалоспоринов IV поколения с респираторными фторхинолонами или меропенем. Необходимо отметить оправданность такого подхода, однако следует признать, что вполне успешным могло быть применение и цефалоспоринов III поколения.

В Методических рекомендациях по лечению гриппа A(H1N1)09 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2011) отмечено, что в этиологической структуре возбудителей доминировали неферментирующие грамотрицательные бактерии (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*), энтеробактерии — продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия и метициллинорезистентный стафилококк.

При пневмониях на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 регистрировалось пропорциональное ее тяжести затяжное клиническое течение, что объясняется не столько возможной резистентностью микрофлоры к этиотропной терапии, сколько вышеописанными особенностями иммунного статуса. Кроме того, по данным, полученным учеными Забайкальского края, у всех умерших от гриппа A(H1N1)pdm09 выявлялись генетические полиморфизмы, ассоциированные с дефектами иммунной системы, а при развившихся тромбоэмболических осложнениях — врожденные тромбофилии (Петров А.А. и др., 2012; Романова Е.Н., Говорин А.В., 2013; Тарбаева Д.А. и др., 2014).

Следует отметить, что, несмотря на массовость поступления больных с тяжелыми формами гриппа, в большинстве случаев удалось избежать присоединения нозокомиальной бактериальной микрофлоры.

Таким образом, у больных с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09, осложненным развитием пневмонии, наблюдается депрессия Т-клеточного звена иммунной системы с контаминацией дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой и затяжным течением патологического процесса.

Антибактериальная терапия при тяжелых формах гриппа A(H1N1)pdm09

При диагностировании пневмонии, согласно существующим международным рекомендациям, антибактериальная терапия должна быть назначена в течение ближайших 4 ч. В случае развития септического шока — принцип «золотого часа».

Вторичная вирусно-бактериальная пневмония развивалась у наблюдавшихся больных к концу 1-й недели от момента заболевания гриппом. Наиболее часто ассоциируется со *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, что подтверждается нашими наблюдениями. В этой ситуации предпочтительнее использовать следующие сочетания антибиотиков: цефалоспорины III поколения ± макролиды или защищенный аминопенициллин ± макролид (табл. 5.5).

Таблица 5.5. Антибактериальные препараты для лечения пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09

Препарат	Доза при парентеральном введении
Амоксициллин + клавулановая кислота (амоксиклав*)	1–2 г в/в каждые 6–8 ч
Азитромицин (сумамед*)	500 мг в/в 1 раз в сутки
Цефтриаксон (роцефин*, медаксон*, мовигип*)	2 г в/в, в/м каждые 24 ч
Цефотаксим (цефабол*, клафоран*)	2 г в/в, в/м каждые 8 ч
Цефепим (максипим*)	2–3 г в/в каждые 12 ч
Имипинем + циластатин (тиенам*)	500 мг в/в каждые 6 ч или 1 г в/в каждые 8 ч
Меропенем (меронем*)*	1 г в/в каждые 8 ч
Ванкомицин (ванкоцин*, эдизин*)*	1 г в/в каждые 12 ч
Линезолид (зивокс*)*	600 мг в/в каждые 12 ч

* Применение у беременных возможно, если потенциальная польза от лечения превышает риск неблагоприятного влияния на плод.

Наиболее вероятные возбудители третичной бактериальной пневмонии, которая регистрировалась в ОРИТ на 2-й неделе от начала заболевания гриппом, — метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, грамотрицательные микроорганизмы. Таким больным обосновано назначение следующих препаратов (в различных комбинациях): цефалоспорины IV поколения ± макролиды, карбапенемы, ванкомицина, линезолида.

Таким образом, у всех тяжелобольных гриппом А(Н1N1) антибактериальную терапию необходимо проводить с учетом бактериологического мониторинга, в том числе при инвазивной ИВЛ — с выполнением фибробронхоскопии и обязательными посевами аспирата из дыхательных путей.

Респираторная терапия

В настоящее время очевидно, что течение тяжелых форм гриппа А(Н1N1)pdm09 неоднородно ввиду ряда индивидуальных особен-

ностей пациентов. В сборнике публикаций материалов XII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов России (2010) отмечается значительный разброс мнений авторов в отношении сроков, методов, агрессивности респираторной поддержки при гриппе А(Н1N1)pdm09.

В Методических рекомендациях по лечению гриппа А(Н1N1)09 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2011) выделены пять типов респираторных осложнений:

- 1) вирусный пневмонит;
- 2) обострение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких;
- 3) обострение других хронических заболеваний;
- 4) вторичная бактериальная пневмония;
- 5) бронхолит в педиатрической популяции.

В целом вторичную бактериальную инфекцию диагностировали в 14–29% случаев. У большинства больных, прошедших через ОРИТ, развивался вирусный пневмонит, а клиническая картина характеризовалась прогрессирующей гипоксемией и двусторонними инфильтратами при рентгенографии органов грудной клетки (проявления ОРДС). Именно поэтому требовались перевод на ИВЛ и использование «жестких» параметров вентиляции.

По результатам ретроспективного анализа была признана целесообразность разделения всех больных с пневмонией на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09 на три группы, которые будут нуждаться в различных подходах к реализации респираторной терапии и тактике ИВЛ.

- 1-я группа — больные с развитием ОРДС, как правило, в возрасте 20–40 лет; характерно молниеносное неблагоприятное течение патологии, необходим ранний перевод на ИВЛ, быстро прогрессирует полиорганная недостаточность, максимальная летальность.
- 2-я группа — больные в возрасте 20–50 лет с вирусно-бактериальными и бактериальными пневмониями; характерно подострое течение, в ряде случаев возможно успешное проведение неинвазивной респираторной поддержки; при тяжелых формах развивается полиорганная недостаточность, требуется инвазивная ИВЛ.
- 3-я группа — больные старше 50 лет с обострением хронической обструктивной болезни легких на фоне гриппа; дыхательная недостаточность успешно купируется неинвазивными методами респираторной терапии, минимальная летальность.

Очевидно, что беременные с тяжелым течением гриппа А(Н1N1)pdm09 были представлены в 1-й и 2-й группах пациентов.

Стратегические вопросы респираторной терапии

У всех больных в приемном отделении необходимо выполнение пульсоксиметрии. При $\text{SpO}_2 < 90$ мм рт.ст. пациента госпитализируют в ОРИТ.

При определении показаний к респираторной поддержке оправдано применение следующего пошагового алгоритма (по степени инвазивности).

1. При $\text{SpO}_2 < 90\%$ — начать с инсуффляции увлажненного O_2 со скоростью потока от 4–6 до 10–15 л/мин через маску или назальные канюли (рис. 5.1, 5.2, см. цв. вклейку).
2. При сохранении $\text{SpO}_2 < 90\%$ — неинвазивная ИВЛ [режимы постоянного положительного давления в течение фазы вдоха и выдоха (*Continuous Positive Airway Pressure* — СРАР) или ViРАР в различных исполнениях]. Оптимально применение специализированных аппаратов для неинвазивной ИВЛ.
3. При $\text{SpO}_2 < 80\%$ и наличии дополнительных критериев: частоты дыхательных движений > 30 в минуту, усиленной работы вспомогательных дыхательных мышц, нарушений сознания — интубация трахеи, респираторная поддержка с использованием инвазивной ИВЛ. $p_a\text{O}_2/\text{FiO}_2 < 200$ мм рт.ст. — абсолютное показание (рис. 5.3, 5.4, см. цв. вклейку).
4. При диагностированном ОРДС, полиорганной недостаточности в связи с необходимостью длительной ИВЛ необходимо раннее выполнение трахеостомии.

Отдельно стоит остановиться на определении показаний к проведению инвазивной ИВЛ по данным пульсоксиметрии. Относительная доступность и дешевизна современных пульсоксиметров позволили в кратчайшие сроки оснастить данными приборами персонал отделений терапии, приемного покоя. Очевидно, что зависимость параметра SpO_2 не ограничивается только газообменом в легких, но предопределяется и состоянием гемодинамики, в частности, высокая лихорадка и расстройства микроциркуляции вносят свой вклад в значение указанного показателя. В литературе встречаются разноречивые сведения о значении SpO_2 , при котором необходимо переходить к инвазивной респираторной поддержке. Были проведены наблюдения пациентов с тяжелой пневмонией на фоне гриппа А(H1N1)pdm09 с эпизодическими значениями $\text{SpO}_2 < 70$ –80%, у которых удалось добиться позитивных результатов терапии при использовании неинвазивной ИВЛ. Таким образом, с одной стороны, пульсоксиметрия — объективный и доступный для

практического здравоохранения метод оценки кислородного статуса у постели больного, который позволяет быстро реагировать на клиническую ситуацию и принимать регламентированные решения, что имеет особую значимость при большом потоке пациентов. С другой стороны, данные показатели не должны быть догмой, следует учитывать индивидуальные особенности пациента (наличие лихорадки, нарушений микроциркуляции, хронической дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности) и оценивать их в комплексе с результатами других клинико-лабораторных исследований. Более оптимальными для мониторинга состояния альвеолярно-капиллярного газообмена являются динамика газов артериальной крови, индекса внесосудистой воды в легких. Расширяет диагностические возможности капнография.

Методические рекомендации по лечению гриппа А(Н1N1)09 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2011) содержат следующие подходы к респираторной терапии при дыхательной недостаточности на фоне гриппа А(Н1N1):

- в ОРИТ всем пациентам сразу необходимо обеспечить ингаляцию кислорода через носовые катетеры или обычные лицевые маски;
- начинают со средней скорости потока (5–7 л/мин), при необходимости увеличивая до 10 л/мин в целях обеспечения приемлемого уровня оксигенации крови ($p_aO_2 < 60$ мм рт.ст., $SpO_2 < 90\%$);
- отсутствие улучшения в состоянии больных при сохраняющихся пограничных показателях газообмена может служить основанием для использования неинвазивной ИВЛ через носоротовую маску по общепринятым правилам с тщательным отслеживанием уровня p_aO_2 или значения SpO_2 ;
- при наличии показаний перевод на ИВЛ необходимо осуществлять безотлагательно (частота дыхания < 35 в минуту, снижение $p_aO_2 > 60$ мм рт.ст., снижение $SpO_2 < 90\%$ и нарушение сознания на фоне инсуффляции кислорода);
- следует иметь в виду, что прогрессирование дыхательной недостаточности может происходить чрезвычайно быстро.

Особенности искусственной вентиляции легких

Стратегическая цель респираторной поддержки при подобном варианте паренхиматозного повреждения легких заключается в обеспечении адекватного газообмена и минимизации потенциального ятрогенного повреждения легких. При выборе режима вентиляции

клиническое решение принимается в основном с учетом четырех важных факторов:

- возможного перерастяжения легких объемом или давлением;
- степени артериального насыщения гемоглобина кислородом;
- артериального рН;
- фракционной концентрации кислорода (токсического воздействия кислорода) [Методические рекомендации по лечению гриппа А(Н1N1)09 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2011].

Опыт проведения ИВЛ при пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1) pdm09 (Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., 2010) в целом соответствует общепринятой современной стратегии протективной ИВЛ при ОРДС:

- использование удлинения фазы вдоха 1:1–1,5/1,0–2:1 [согласно рекомендациям Федерации анестезиологов и реаниматологов России (2015) — не более 1,0:1,2];
- следует применять инспираторную паузу (плато) не менее 15% длительности вдоха;
- показано применение высокого режима положительного давления в конце выдоха (РЕЕР), уровень которого регулируют по величине SpO₂ (до 92–93%) и параметрам гемодинамики. Алгоритм — 5–8–10–12–15–18 см вод.ст. (до 20 см вод.ст.) [Методические рекомендации по лечению гриппа А(Н1N1)2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2011];
- положение больного — головной конец кровати приподнят на 30° (рис. 5.5, см. цв. вклейку), при поворотах на бок возрастает оксигенация, оптимально — каждые 1–2 ч;
- показана опция периодического раздувания легких (*Sigh*), наименее агрессивный рекрутмент альвеол;
- если, несмотря на высокий РЕЕР (10 см вод.ст. и более), SpO₂ ниже 92–93% — увеличивать FiO₂ до 60%;
- P_{пиковое} — ≤35 см вод.ст.;
- P_{плато} — ≤30 см вод.ст.;
- целевое p_аO₂ — 55–85 мм рт.ст.;
- целевое p_аCO₂ — 35–45 мм рт.ст.;
- если гипоксемию не удастся устранить традиционными и специальными методами ИВЛ, целесообразно использование пронального положения (прон-позиции, обязательны повороты каждые 2 ч);
- установление минимального дыхательного объема, при котором нет гипоксии (6–8 мл/кг идеальной массы тела);

- перспективным является применение многоуровневой вентиляции (мягкий рекрутмент) (*Toroc P.*, 2010);
- желательно сочетать вентиляцию легких с введением лекарственных средств через небулайзер, что позволяет улучшить мукоцилиарный клиренс, купировать неэффективный и непродуктивный кашель (при использовании небулайзера необходима своевременная замена фильтра-тепловлагообменника);
- небулайзерная терапия: гепарин натрия 5000 ЕД через 6 ч, ацетилцистеин 3 мл через 6 ч;
- сурфактант-терапия (сурфактант БЛ* по 6 мг/кг через 12 ч эндобронхиально, наиболее эффективна в ранние сроки) (Швечкова М.В., 2013; Розенберг О.А., 2014);
- ввиду эпидемической опасности и большого риска вентилятор-ассоциированной контаминации показано применение закрытых аспирационных систем;
- вследствие затяжного течения пневмоний и длительной (не менее 10 сут) инвазивной ИВЛ, необходимо использование эндотрахеальных трубок и трахеостомических канюль с манжетами низкого давления;
- целесообразно применение противопролежневых матрасов;
- контроль за центральным венозным давлением и почасовым диурезом, нулевой водный баланс.

Схема ведения больного, разработанная К.М. Лебединским и соавт. (2006) в модификации при инвазивной ИВЛ представлена в табл. 5.6.

Сухой непродуктивный кашель, препятствующий синхронизации с респиратором, — характерная особенность пневмоний при гриппе А(H1N1)pdm09. В связи с этим возникала необходимость осуществления длительной седативной терапии, введения миорелаксантов. Использование прон-позиции, повороты больных на бок, а также введение препаратов сурфактантов на несколько часов улучшали показатели газообмена.

Основные критерии возможности прекращения инвазивной ИВЛ при пневмонии на фоне гриппа А(H1N1)pdm09:

- отсутствие или значительный регресс воспалительных изменений в легких;
- отсутствие признаков системной воспалительной реакции;
- стабильная гемодинамика, частота сердечных сокращений <120 в минуту;
- $p_aO_2/FiO_2 > 300$;
- при временном переводе на самостоятельное дыхание соотношение f/Vt (индекс Тобина) — <105.

Длительность ИВЛ в наших наблюдениях составляла от 2 до 5 нед.

Таблица 5.6. Ведение больного при инвазивной респираторной терапии

Мероприятие	Периодичность
Оценка сознания, общего состояния, АД, центрального венозного давления, аускультация легких, контроль за параметрами ИВЛ, аспирация секрета из трубки	1 раз в час
Поворот больного, вибромассаж	Через 2–3 ч
Бронхоскопия	При наличии обильной гнойной мокроты
Пульсоксиметрия	Постоянно
Кислотно-щелочное равновесие, газовый состав крови	4–6 раз в сутки
Обработка полости рта 3% раствором перекиси водорода или борной кислоты или настойкой календулы (1 чайная ложка на стакан воды)	3–4 раза в сутки
Раннее (не позднее 24 ч) энтеральное питание сбалансированными смесями (20–35 ккал/кг)	В течение 20–24 ч
Промывание мочевого катетера	2–3 раза в сутки
Клинические и биохимические анализы	1 раз в сутки
Коагулограмма	1 раз в сутки
Рентгенография легких	Первые 5 сут ежедневно, затем по показаниям*
Посев мокроты, трахеобронхиального аспирата	Через 2–3 сут
Замена эндотрахеальной трубки/трахеостомической канюли	Через 2–3 сут
Очистительная клизма	Через 2–3 сут

* Поскольку перевод на ИВЛ осуществляется при выраженных признаках гипоксии у матери и плода, тактика ведения представлена с учетом того, что на этом этапе беременная родоразрешена.

Иммунозаместительная терапия

Ввиду выраженных сдвигов показателей системы иммунитета, тяжелого течения патологии, резистентности к антибиотикам показана иммунозаместительная терапия поликлональными иммуноглобулинами. Были получены позитивные результаты использования указанного направления терапии.

Отношение к пульс-терапии большими дозами глюкокортикоидов больных с ОРДС/тяжелыми пневмониями с позиций доказательной медицины отрицательное (Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», 2015; Клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России, 2015). При использовании пре-

паратом данной группы у небольшого числа пациентов во II–III стадии ОРДС отмечались позитивные сдвиги кислородного и гемодинамического статуса.

Антикоагулянтная терапия

У всех пациентов с гриппом А(H1N1)pdm09, осложненным пневмонией, регистрировалась умеренная гиперкоагуляция. У 20% больных с тяжелым течением гриппа в ОРДС отмечалось развитие флебитов и флеботромбозов. Кроме того, тромбозэмболические осложнения являлись непосредственной причиной смерти, что подтверждалось результатами патолого-анатомического исследования. Именно поэтому обязательно назначение всем пациентам с тяжелым течением гриппа А(H1N1) низкомолекулярных гепаринов в лечебных дозах и осуществление ежедневного коагулологического мониторинга.

При необходимости оперативного родоразрешения беременной с тяжелым течением гриппа А(H1N1)pdm09 в качестве анестезиологического пособия следует отдавать предпочтение спинномозговой анестезии, проводимой на фоне неинвазивной респираторной поддержки (при исходной компенсированной дыхательной недостаточности, отсутствии противопоказаний: шока, коагулопатии потребления, полиорганной недостаточности).

Обобщая результаты наблюдений, следует выделить ряд особенностей течения и интенсивной терапии тяжелых форм гриппа А(H1N1)pdm09:

- частое развитие ОРДС;
- резистентность к противовирусной терапии (вследствие поздней обращаемости);
- резистентность к антибактериальной терапии (нозокомиальная микрофлора);
- частые флебиты, флеботромбозы и тромбозэмболии при относительно умеренных сдвигах показателей коагулограммы (Малярчиков А.В., 2013);
- поражение периферической нервной системы (Говорин А.Н., 2010);
- фибропролиферативные процессы в легких (Романова Е.Н., 2014).

Следует особо отметить ошибки и необоснованные назначения при ведении больных с гриппом, которые существенно снижают эффективность интенсивной терапии и увеличивают частоту неблагоприятных исходов (Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Чурляев Ю.А. и др., 2010; Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф. и др., 2010; Шапо-

валов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Бурдинская Ж.С., Малярчиков А.В., 2011; Малеев В.В., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Романовская А.В., 2013; CDC, 2011; *Rasmussen S.A., Jamieson D.J.*, 2012). К ним относятся:

- позднее начало противовирусной терапии;
- нерациональная противовирусная терапия;
- недооценка тяжести состояния на амбулаторном этапе;
- поздняя госпитализация в стационар при среднетяжелых и тяжелых вариантах течения заболевания;
- поздняя и неадекватная респираторная поддержка;
- нерациональная антибиотикотерапия;
- избыточный объем инфузионной терапии.

В качестве предикторов тяжелого течения заболевания выступают:

- курение;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- избыточная масса тела.

В заключение следует отметить, что приведенные сведения являются в большей степени обменом опытом, а не руководством к действию. Сезонность и ургентность патологии значительно усложняют выполнение широкомасштабных рандомизированных исследований в отношении эффективности различных направлений интенсивной терапии. Как следствие, представляется затруднительной разработка схемы лечения, подтвержденной доказательствами высокого уровня. Тем не менее надеемся, что эти сведения окажут врачам ОРВИТ помощь в организационном, методическом, практическом и, возможно, психологическом аспектах.

Глава 6

Профилактика гриппа у беременных

Организационные мероприятия по оказанию помощи беременным в период эпидемии гриппа А(Н1N1)рdм09 в Забайкальском крае

На фоне эпидемического подъема заболеваемости, согласно распоряжению Министерства здравоохранения Забайкальского края от 27 октября 2009 г. № 968 «О профилактике гриппа среди беременных женщин», были прекращены посещения беременными женских консультаций г. Читы. Ежедневно по специально разработанному опроснику участковые акушеры-гинекологи и акушерки проводили мониторинг состояния беременных по мобильной и стационарной телефонной связи. Пациенткам с признаками респираторного заболевания или осложнений беременности осуществлялся активный патронаж на дому.

Приказом главного врача ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы от 2 ноября 2009 г. № 363 «О перепрофилировании коечного фонда в ГУЗ «Краевая клиническая больница», с учетом 50 коек отделения, выполняющего функции краевого перинатального центра, развернуто 340 коек соматических отделений больницы для приема беременных и рожениц, заболевших ОРВИ и гриппом.

На основе клинического анализа случаев гриппа у беременных, тщательной оценки летальных исходов от пандемического гриппа и данных аутопсий сотрудники Читинской государственной медицинской академии ве-

душие специалисты Министерства здравоохранения Забайкальского края и Краевой клинической больницы г. Читы разработали «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных», утвержденный 6 ноября 2009 г. Министром здравоохранения Забайкальского края Б.П. Сормоловым и ректором Читинской государственной медицинской академии профессором А.В. Говориным. Впоследствии этот протокол лег в основу информационного письма Министерства здравоохранения и социального развития РФ, утвержденного 28 ноября 2009 г., «Грипп А(Н1N1) и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия». После внедрения данного протокола на территории Забайкальского края летальных исходов у беременных, заболевших гриппом, не зарегистрировано. Данный протокол успешно использован в 2011 г., в период второй волны эпидемического цикла вируса А(Н1N1): на фоне общей повышенной заболеваемости беременных (в 1,4 раза выше, чем в популяции) пневмоний и летальных исходов у них не было, в то время как в общей популяции частота гриппозных пневмоний составила 2,1%, смертельных исходов — 0,0025%.

Индивидуальные меры профилактики гриппа (CDC, 2009)

- Этикет кашля — прикрывать нос и рот салфеткой во время кашля или чиханья. После использования выбрасывать салфетку в мусор.
- Часто мыть руки с мылом и водой, особенно после чиханья или кашля.
- Использовать спиртосодержащие средства для мытья рук.
- Избегать близкого контакта с больными людьми, объятий, поцелуев и рукопожатий.
- Избегать касаний глаз, носа, рта.
- Ограничивать контакты с другими людьми, если у пациентки выявлены гриппоподобные симптомы. Во избежание заражения следует держаться на расстоянии не менее 1 м от окружающих.
- Немедленно обращаться за медицинской помощью при появлении симптомов гриппа.

Неспецифическая профилактика

При определенной готовности мира к пандемии гриппа (2009) сложность эпидемиологической ситуации заключалась в отсутствии стандартизованных методов фармакологической профилактики гриппа у беременных и алгоритмов акушерской тактики. Так, согласно информации ВОЗ (2009) и рекомендациям CDC (2009), основные виды

профилактических мероприятий у беременных в очаге пандемии — ношение лицевых масок и соблюдение этикета кашля; более того, в этих документах оговаривалось, что химиопрофилактика не должна использоваться для общей профилактики гриппозной инфекции.

Нормативные документы и временные рекомендации по профилактике и лечению гриппа А(Н1N1)pdm09, которыми руководствовались медицинские работники РФ, существенно ограничивали применение противовирусных средств у беременных. Информационное письмо МЗ РФ № 24-0/10/1-5039 от 25 августа 2009 г. (в редакции от 3 ноября 2009 г.) «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А(Н1N1)» предписывало для профилактики гриппа у беременных использовать интерферон альфа-2b в ректальных суппозиториях в суточной дозе 300 тыс. МЕ (по 150 тыс. МЕ 2 раза в день) в течение 5 сут, начиная с 14-й недели беременности.

Массовая заболеваемость беременных гриппом в период пандемии 2009 г., быстрота развития и высокая частота тяжелых осложнений в виде пневмоний, ОРДС и сопряженных с ними материнских и перинатальных потерь, паника среди населения, когда беременные начинали самостоятельно принимать препараты, противопоказанные в период гестации (кагоцел*, ингавирин*), потребовали пересмотра подходов к фармакологической профилактике гриппа.

Осенью 2009 г. Забайкальский край одним из первых на территории России вступил в эпидемию гриппа А(Н1N1)pdm09. С первых дней эпидемии гриппа А(Н1N1)pdm09 стало очевидно, что группу высочайшего риска тяжелого течения гриппа и развития его осложнений представляют беременные и женщины, находящиеся в послеродовом периоде. В разгар эпидемии в Забайкальском крае максимальный показатель ежедневного темпа прироста заболеваемости среди взрослых составил 67%, а среди беременных достиг 111,4% (рис. 6.1).

Региональный «Клинический протокол по лечению и профилактике гриппа и его осложнений у беременных», утвержденный Министерством здравоохранения Забайкальского края, наряду с индивидуальными мерами защиты включал фармакологическую профилактику гриппа у беременных на период эпидемии независимо от срока гестации.

- Умифеновир — по 200 мг 2 раза в неделю в течение 3 нед; после контакта с источником инфекции — по 200 мг 1 раз в день в течение 10–14 дней (выбор препарата был обусловлен тем, что, согласно инструкции, беременность не являлась противопоказанием к его назначению).

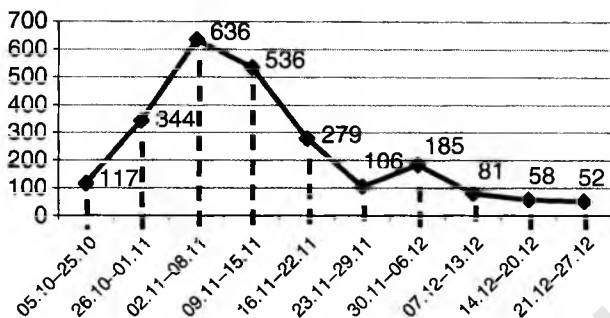


Рис. 6.1. Распределение количества заболевших беременных в Забайкальском крае по неделям эпидемии 2009 г.

- Интерферон альфа-2b:

- ✧ гриппферон* (назальный спрей) — по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза — 3000 МЕ, суточная — 15 000–18 000 МЕ) в течение 2 нед (разрешен к применению в течение всего периода беременности);
 - ✧ виферон* (суппозитории) — 150 тыс. МЕ 2 раза в день (суточная доза — 300 тыс. МЕ) в течение 5 сут.

Назначение фармакопрофилактики гриппа проводилось только при наличии информированного добровольного согласия беременной на прием предложенных препаратов.

Ретроспективный анализ показал, что заболевшие в период эпидемии гриппа беременные в 1,9 раза реже применяли лицевые маски (35,3 в сравнении с 68%) ($p < 0,001$) и средства медикаментозной профилактики гриппа, чем те, кто избежал инфекции. Впоследствии заболевшие гриппом женщины в 2,5 раза реже использовали интерферон альфа-2b в виде спрея (12,2 в сравнении с 30%) ($p < 0,001$), в свечах — реже в 1,8 раза (3,4 в сравнении с 6%) ($p = 0,04$), а умифеновир — реже почти в 7 раз (4 в сравнении с 27%) ($p < 0,001$) (рис. 6.2, см. цв. вклейку).

Установлено, что все беременные, применявшие умифеновир, переболели гриппом в легкой форме — среди женщин с легкой формой заболевания они составили 8,65%. В группах со среднетяжелой и тяжелой формами гриппа ни одна пациентка не принимала умифеновир. Интерферон альфа-2b в каплях (гриппферон*) использовали 17,29% беременных, заболевших легкой формой гриппа, 7,86% — среднетяжелой, 2,94% — тяжелой формой гриппа. Интерферон альфа-2b в свечах (виферон*) применяли 6,05% беременных с развившимися легкими формами гриппа, 0,75% — со среднетяжелым течением заболевания;

не использовала ни одна пациентка с тяжелой формой гриппа (рис. 6.3, см. цв. вклейку).

Особо отметим, что ни у одной беременной, получавшей профилактику гриппа умифеновиром и интерфероном альфа-2b обеих форм выпуска, независимо от того, заболели они или избежали инфекции, впоследствии не зафиксировано аномалий развития плода. Напротив, те беременные, которые отказались от фармакологической профилактики и переболели, рисковали больше: у 0,73% развились грубые аномалии плода (у 5 из 682) (Белокриницкая Т.Е. и др., 2011–2014).

После гриппа, перенесенного на 5–6-й неделе гестации, 0,44% (3/682) женщин прервали беременность искусственным абортom в срок 12 нед в связи с выявленными аномалиями развития плода (гастрошизисом, гидроцефалией, аномалиями конечностей); в группе получавших фармакологическую профилактику аномалий не зафиксировано. У 0,29% женщин, перенесших грипп на 7–8-й неделе гестации, беременность прервана позже (на 21–22-й неделе) в связи с диагностированными аномалиями развития плода (в обоих случаях сходные аномалии лицевого черепа, деформации конечностей, умеренная гидроцефалия, *spina bifida*) (см. рис. 3.1–3.3); в группе не заболевших патологий не зарегистрировано. Отметим, что ни у одной из 138 беременных, получавших профилактику гриппа умифеновиром (138/1082, в том числе 30/682 из заболевших и 108/400 из не заболевших гриппом), при последующем наблюдении за исходами беременностей не выявлено аномалий развития эмбриона и плода. У 0,73% (5/682) беременных, отказавшихся от профилактики гриппа противовирусными препаратами и переболевших гриппом, впоследствии были выявлены грубые аномалии развития плода. Среди получавших умифеновир, интерферон альфа-2b в виде назального спрея или в суппозиториях и перенесших грипп, как и среди не заболевших в эпидемию беременных, аномалий плода не зарегистрировано ни в одном случае.

Учитывая, что виферон* в дозе 300 тыс. МЕ в сутки оказывал низкую эффективность в профилактике гриппа у беременных, зимой 2010–2011 гг., в период второй волны пандемического цикла вируса свиного гриппа, назначали его в дозе 500 тыс. ЕД 2 раза в сутки в течение 5 дней 132 пациенткам, имевшим от 2 до 4 факторов риска заболеваемости гриппом и его тяжелого течения (курение, заболевания органов дыхательной системы и/или частые ОРВИ в анамнезе, наличие ИППП, ожирение/дефицит массы тела). Группу сравнения составили 88 беременных, которые получали виферон* в дозе 150 тыс. МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней. Результаты оценки эффективности лечения показали,

что повышение суточной дозы виферона* до 1 млн МЕ у пациенток высокой степени риска приводит к снижению заболеваемости гриппом в 2,9 раза: 20,4 против 59,1% ($p=0,000$) в группе получавших виферон* по 300 тыс. МЕ в сутки (рис. 6.4, см. цв. вклейку).

Не было зарегистрировано случаев аномалий развития плодов у пациенток, получавших интерферон альфа-2b в дозе 1 млн ЕД в сутки. Проспективное наблюдение детей от матерей сравниваемых групп в течение первого года жизни не выявило статистически значимых различий в физическом развитии и уровне заболеваемости потомства.

По данным официальной статистики, в районах Забайкальского края, где, согласно региональному клиническому протоколу, применялась фармакологическая профилактика, заболеваемость беременных пандемическим гриппом A(H1N1)pdm09 составила 12,7–22,0 против 36,6–57,8% ($p=0,000$) в отдаленных районах края, где в силу ряда причин данная профилактика не проводилась (средний показатель заболеваемости беременных в Забайкальском крае в период эпидемии 2009–2010 гг. составил 27,9%) (рис. 6.5, 6.6, см. цв. вклейку).

После медикаментозной профилактики гриппа дальнейшая тактика в отношении беременности строилась на основе результатов пренатального скрининга, а в ранние сроки гестации — с учетом желания пациентки.

Таким образом, опыт профилактики гриппа A(H1N1)pdm09 и сезонного гриппа у беременных в период двух эпидемий цикла вируса (2009–2010 и 2010–2011 гг.) убедительно показал, что противэпидемические мероприятия и фармакологическая профилактика пандемического гриппа снижали вероятность заболеваемости беременных в очаге эпидемии и способствовали более благоприятному течению и исходу как инфекционного процесса, так и беременности. Так, профилактика пандемического гриппа A(H1N1)pdm09 умифеновиром уменьшала частоту среднетяжелых и тяжелых форм заболевания у беременных и не оказывала тератогенного действия на плод. Снижение частоты заболеваемости гриппом в группе пациенток высокой степени риска при профилактическом использовании интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий в дозе 1 млн ЕД в сутки в течение 5 дней и отсутствие проявлений тератогенности дают основание считать данную схему применения препарата клинически более эффективной, чем по 300 тыс. ЕД в сутки (Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Кошмелева Е.А., 2011).

Согласно обновленным документам CDC (2011) и Американского общества акушеров-гинекологов (2014), после пандемии гриппа A(H1N1) 2009 г. пересмотрено отношение к химиопрофилактике

гриппа у беременных. CDC (2011) после контакта беременной с лицом, подозрительным на заболевание гриппом A(H1N1), предписывает противовирусную химиопрофилактику занамивиром (в виде спрея) в дозе 10 мг однократно или осельтамивиром в дозе 75 мг *per os* в течение 1 суток (Fiore A.E., Fry A., Shay D., 2011; Rasmussen S.A., Kissin D.M., Yeung L.F. et al., 2011).

Координационный комитет по гриппу США и Американский консультативный комитет по вопросам вакцинации (ACIP) рекомендуют химиопрофилактику антивирусными препаратами у беременных после непосредственного контакта с заболевшим гриппом, уточняя, что рано начатое лечение является альтернативой профилактике. В качестве препарата выбора для химиопрофилактики беременным рекомендован занамивир (Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013; Rasmussen S.A., Jamieson D.J., 2012).

В проекте федеральных клинических рекомендаций «Грипп у беременных» Национального научного общества инфекционистов (2015) в качестве неспецифической профилактики беременным, входящим в ближайшее окружение лиц, заболевших ОРВИ или гриппом, предписывается противовирусная химиопрофилактика в течение 10 дней (занамивиром, осельтамивиром, умифеновиром).

Специфическая профилактика

Вакцинация является эффективной мерой специфической профилактики гриппа у беременных и улучшает исходы как для матери, так и для плода (Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013; Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., 2014; Yudin M.H., 2014; Duryea E.L., Sheffield J.S., 2015; Faucette A.N., Unger B.L., Gonik B., Chen K., 2015; Swamy G.K., Heine R.P., 2015).

A.N. Faucette et al. (2015) отмечают, что вакцинация матерей может генерировать активацию иммунной защиты в организме матери, а также и способствовать повышению локальной продукции иммуноглобулинов слизистых оболочек классов А, М и G, и вызывать системные ответы (увеличение системного уровня IgG), что определенным образом обеспечивает новорожденных противoinфекционной защитой. Известно, что во время беременности иммунная система матери претерпевает значительные изменения, которые могут повлиять на ответную реакцию при введении вакцин. Именно этот факт подтверждает то, что общественное признание необходимости вакцинации беременных остается низким. По мнению авторов, для решения научных проблем вакцинации беременных и осознанного выбора вакцинации

общественностью ученые и клиницисты разных специальностей должны работать в тесном контакте, используя модели на животных и системные подходы к оценке полученных результатов.

G.K. Swamy и *R.P. Heine* (2015) указывают, что в США ликвидация и снижение распространенности предотвратимых с помощью вакцин болезней путем иммунизации привели к увеличению продолжительности жизни и снижению смертности. Однако, хотя иммунизация является государственным приоритетом, охват вакцинацией среди взрослых американцев нельзя назвать адекватным. Особую группу составляют беременные, которые подвержены высокому риску предотвратимых с помощью вакцин болезней, связанных с заболеваемостью, смертностью и неблагоприятными исходами беременности, в том числе врожденных аномалий, спонтанных аборт, преждевременных родов и низкой массы тела потомства при рождении. Вакцинация во время беременности не только полезна матери, но и, скорее всего, оказывает защиту плода и новорожденного путем пассивного иммунитета (трансплацентарный перенос материнских вакциноиндуцированных антител). Проблемы заключаются в разработке вакцин, специально предназначенных для использования во время беременности и в послеродовом периоде, а также в преодолении психологических и организационных барьеров для иммунизации матери.

N.E. MacDonald и *J.C. McDonald* (2014), обсуждая проблемы вакцинации матери, напоминают, что грипп — серьезная проблема для младенцев до 6-месячного возраста: частота их госпитализации по причине гриппа и его осложнений сопоставима с показателями в пожилом возрасте. Это обусловлено тем, что вакцины против гриппа неэффективны в данной возрастной группе. Авторы считают оптимальной и доказательной стратегией иммунизацию матери трехвалентной инактивированной вакциной против гриппа в II и III триместре беременности. Такой вид вакцинации хорошо изучен и безопасен, он не только обеспечивает защиту беременной и ее ребенка до 6-месячного возраста, но и снижает риск низкой массы тела плода при рождении.

Решение о вакцинации инактивированными гриппозными вакцинами беременных и кормящих грудью должен принимать врач индивидуально с учетом риска заражения гриппом и возможных осложнений гриппозной инфекции. Наиболее безопасна вакцинация в II и III триместре (Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013; Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., 2014 (2-е изд., доп.); *MacDonald N.E., McDonald J.C.*, 2014; *Faucette A.N., Unger B.L., Gonik B., Chen K.*, 2015; *Swamy G.K., Heine R.P.*, 2015).

Американский консультативный комитет по вопросам вакцинации (ACIP) рекомендует вакцинацию против гриппа беременных, которые в момент начала сезона гриппа находятся на 14-й (или больше) неделе беременности (CDC, 2004).

Вакцинация начиная с II триместра объясняется тем, что в I триместре есть риск самопроизвольного прерывания беременности (выкидыш после вакцинации может быть неправильно истолкован), к тому же вакцинация традиционно не проводится в течение I триместра. Однако беременные, которые независимо от беременности попадают в группу риска по гриппу, должны быть вакцинированы перед началом эпидемии независимо от срока беременности. Безопасность инактивированной вакцины против гриппа была доказана при вакцинации беременных на разных сроках гестации (*Englund J.A.*, 2003). При введении в течение 7 лет 2291 дозы инактивированной вакцины против гриппа беременным не наблюдалось никакого существенного увеличения неблагоприятных реакций у матерей или младенцев. Проведенные исследования напряженности поствакцинального иммунитета при заборе крови беременных показывают, что иммунный ответ на введение противогриппозных вакцин у беременных не снижен и аналогичен таковому у небеременных. Материнская иммунизация инактивированной трехвалентной противогриппозной вакциной существенно снижает материнскую, эмбриональную и младенческую заболеваемость и смертность, связанную с инфекцией гриппа (Попов А.Ф., Киселев О.И., 2013; Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., 2014; *Duryea E.L., Sheffield J.S.*, 2015; *Faucette A.N., Unger B.L., Gonik B., Chen K.*, 2015).

Инактивированные трехвалентные полимер-субъединичные гриппозные вакцины [вакцина для профилактики гриппа (инактивированная) + азоксимера бромид] («Гриппол*» и «Гриппол плюс*») представляют собой раствор для внутримышечного и подкожного введения. Вакцина содержит поверхностные гликопротеины (гемагглютинин и нейраминидазу), выделенные из очищенных вирионов вируса гриппа типов А и В, полученных из вирусосодержащей аллантоисной жидкости куриных эмбрионов от клинически здоровых кур, и разведенные в фосфатном буферном растворе, в комплексе с азоксимера бромидом (полиоксидонием*) (Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., 2014).

«Гриппол*» не содержит консервантов или содержит консервант тиомерсал (мертиолят — $50,0 \pm 7,5$ мкг). Одна доза вакцины «Гриппол*» в объеме 0,5 мл содержит: гемагглютинин вируса гриппа подтипа

A(H1N1) — 5 мкг, гемагглютинин вируса гриппа подтипа A(H3N2) — 5 мкг, гемагглютинин вируса гриппа типа В — 11 мкг, азоксимера бромид — 500 мкг.

«Гриппол плюс*» не содержит консерванта. Одна доза вакцины «Гриппол плюс*» в объеме 0,5 мл содержит: гемагглютинин вируса гриппа подтипа A(H1N1) — 5 мкг, гемагглютинин вируса гриппа подтипа A(H3N2) — 5 мкг, гемагглютинин вируса гриппа типа В — 5 мкг, азоксимера бромид — 500 мкг.

Вакцины вызывают формирование высокого специфического иммунитета против гриппа. Защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8–12 дней и сохраняется до 12 мес, в том числе и у пожилых. Защитные титры антител к вирусам гриппа после вакцинации лиц разного возраста определяются у 75–92% вакцинированных. Включение в вакцинный препарат азоксимера бромида обеспечивает увеличение иммуногенности и стабильности антигенов, позволяет повысить иммунологическую память, существенно снизить прививочную дозу антигенов, повысить устойчивость организма к другим инфекциям за счет коррекции иммунного статуса (Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Никаноров В.Н., Протасов А.Д. и др., 2015; Серова О.Ф., Черданцев А.П., Семенова С.С., Царегородцева М.В., 2015).

М.П. Костинов и соавт. (2012) в слепом плацебо-контролируемом исследовании дали оценку иммунологической эффективности вакцинации против гриппа A/California/7/2009(H1N1)v у женщин в II триместре физиологической беременности моновалентной субъединичной вакциной «МоноГриппол плюс*» и трехвалентной вакциной «Гриппол плюс*». Отмечено, что через 1 мес после вакцинации регистрируется достаточно высокое количество серопротективных женщин (80,0 и 75,67%) с высоким уровнем сероконверсии (46,6 и 51,35%). В динамике за 9–10 мес после вакцинации беременных «Грипполом плюс*» уровень серопротекции достоверно снижается. В группах с моновалентной вакцинацией напряженность иммунитета имеет более устойчивые значения. Таким образом, выявлено, что отечественные субъединичные адъювантные вакцины «МоноГриппол плюс*» и «Гриппол плюс*» обладают высоким профилем иммунологической эффективности и клинической безопасности у беременных, что служит обоснованием для расширения показаний к использованию данных препаратов в практическом здравоохранении. Исследование подтверждает, что беременность не является фактором, ограничивающим условия формирования напряженного специфического иммунитета (Костинов М.П., Кусельман А.И., Дагиль Ю.А. и др., 2012;

Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Никаноров В.Н. и др., 2015; Серова О.Ф., Черданцев А.П., Семенова С.С., Царегородцева М.В., 2015).

Противопоказания к применению вакцин семейства «Гриппол*»:

- аллергические реакции на куриные белки и компоненты вакцины;
- острые лихорадочные состояния или обострение хронического заболевания (вакцинации проводят после выздоровления или в период ремиссии). При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях вакцинация возможна только после нормализации температуры тела;
- поствакцинальные осложнения на предшествующую вакцинацию: повышение температуры тела выше 39,5 °С, отек и гиперемия в месте введения свыше 8 см в диаметре;
- возраст до 6 мес (при применении вакцины без консерванта);
- возраст до 18 лет (при применении вакцины с консервантом).

Способ применения и дозы

Вакцинацию проводят ежегодно в осенне-зимний период. Возможна вакцинация в начале эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Вакцина представляет собой раствор для внутримышечного и подкожного введения по 0,5 мл (1 доза) в ампулах или шприцах однократного применения с иглой и защитным колпачком. Срок годности препарата — 1 год. Запрещено использовать вакцину по истечении срока годности, указанного на упаковке. В соответствии с СП 3.3.2.1248-03 хранить вакцину необходимо при температуре от 2 до 8 °С в недоступном для детей месте, транспортировать при температуре от 2 до 8 °С. Допускается транспортирование при температуре до 25 °С в течение 6 ч. Замораживание не допускается. Не пригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью или маркировкой, при изменении физических свойств (цвета, прозрачности), при истекшем сроке годности, нарушении требований к условиям хранения.

В день прививки вакцинируемые должны быть осмотрены врачом (фельдшером) с обязательной термометрией. При температуре тела выше 37 °С вакцинацию не проводят.

В кабинетах, где непосредственно выполняют вакцинацию, необходимо иметь лекарственные средства для неотложной и противошоковой терапии. Вакцинированный должен находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин после иммунизации.

Вскрытие ампул и процедуру вакцинации осуществляют при строгом соблюдении правил асептики и антисептики: перед вскрытием

ампульный нож, шейку ампулы протирают ватой, смоченной 70% этиловым спиртом, вскрывают ампулу, набирают вакцину в шприц одноразового применения и удаляют из шприца избыток воздуха. Спиртом протирают кожу в месте инъекции. Препарат во вскрытой ампуле хранению не подлежит.

Вакцину вводят внутримышечно (в дельтовидную мышцу) или глубоко подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча.

Вакцина является высокоочищенным препаратом и хорошо переносится вакцинированными. В ответ на введение вакцины возможно развитие местных и системных реакций, которые носят транзиторный характер и исчезают через 1–2 дня без назначения специфической терапии.

Местные реакции: болезненность при пальпации, отек и гиперемия в месте введения.

Системные реакции: субфебрильная температура тела, недомогание, слабость, головная боль, першение в горле, ринит, миалгия, артралгия.

При высокой индивидуальной чувствительности могут наблюдаться аллергические реакции: анафилактический шок, ангионевротический отек, крапивница, сыпь (эритематозная, папулезная) и т.д.

Информация для пациентки

Беременных и родильниц, получивших профилактику гриппа, следует информировать о том, что все методы предупреждения вирусной инфекции снижают вероятность, но не исключают риск заболевания.

Влияние вакцинации на исходы беременности для матери и плода

Одна из причин низкой комплаентности беременных к вакцинации против гриппа — опасения за неблагоприятное влияние иммунизации на плод и течение беременности.

В последние годы в научной литературе все чаще появляются сведения о снижении риска ряда неблагоприятных исходов беременности у вакцинированных матерей.

J.L. Richards et al. (2013) установили, что среди 1125 H1N1-вакцинированных матерей 7,6% детей родились недоношенными, 6,4% имели низкую массу тела при рождении, а 9,3% — задержку внутриутробного развития. Средняя масса тела при рождении этих детей составляла 3308,5 г (95% ДИ — 3276,6–3340,4). У 1581 непривитой матери отмечалось увеличение частоты рождения недоношенных младенцев в 1,6 раза (12,1%); маловесных детей — в 1,4 раза (8,8%); число новорожденных, малых к гестационному сроку, практически не отличалось

(8,2%), средняя масса тела при рождении составляла 3245,3 г (95% ДИ — 3216,5–3274,2). Сделано заключение, что беременные, прошедшие вакцинацию против гриппа А(Н1N1), реже рожают недоношенных детей, чем невакцинированные матери (скорректированное ОШ — 0,63; 95% — ДИ 0,47–0,84). Статистически значимых отличий в средней массе тела при рождении не выявлено: разница между младенцами Н1N1-грипп-вакцинированных матерей и детьми невакцинированных матерей составляла 45,1 г (95% ДИ — 1,8–88,3). Таким образом, вакцины должны быть приоритетным методом выбора в профилактике гриппа А(Н1N1) у беременных.

Результаты масштабного когортного исследования 2014 г., включавшего 12 223 женщины, из которых 1958 (16%) были вакцинированы против гриппа во время беременности, показали снижение у них частоты преждевременных родов (скорректированное ОШ — 0,75; 95% ДИ — 0,60–0,94) и числа рождения маловесных детей (ОШ — 0,73; 95% ДИ — 0,56–0,95) по сравнению с невакцинированными матерями. Выявленная связь между материнской вакцинацией против гриппа и улучшением неонатальных исходов должна шире использоваться при пропаганде вакцинации во время беременности (*Legge A., Dodds L., MacDonald N.E. et al.*, 2014).

Другие исследователи рассматривают вакцинацию беременных от гриппа как меру профилактики вирусной инфекции у их детей в течение первых 6 мес жизни. *N.E. MacDonald и J.C. McDonald* (2014) отмечают, что грипп — серьезная проблема для младенцев младше 6 мес, чьи уровни госпитализации по причине гриппа и связанные с ними болезни сопоставимы с показателями в пожилом возрасте. Исходя из того что вакцины против гриппа неэффективны в этой возрастной группе, оптимальной доказательной стратегией станет введение трехвалентной инактивированной вакцины против гриппа матери во время беременности. Такая вакцинация против гриппа в II и III триместре беременности хорошо изучена и безопасна и не только обеспечивает иммунную защиту беременной и ее ребенка до 6-месячного возраста, но и действует опосредованно, за счет снижения маловесности плода при рождении, что является фактором риска перинатальных инфекций.

G.K. Swamy, R.P. Heine (2015) также отмечают, что вакцинация во время беременности не только приносит пользу матери, но и обеспечивает пассивный иммунитет плода за счет трансплацентарного переноса материнских вакциноиндуцированных антител.

Таким образом, вакцинация беременных против гриппа рекомендуется для широкого использования, поскольку является безопасной,

действенной и экономически эффективной мерой в снижении материнской и младенческой заболеваемости. Тем не менее, согласно резолюции совещания экспертов ВОЗ в ноябре 2013 г., охват беременных вакцинацией против гриппа остается низким, что обусловлено недостаточной информированностью беременных и активностью работников здравоохранения. Это требует повышения ответственности медицинских работников, специальной подготовки кадров и провайдеров по пропаганде и организации вакцинации беременных в целях профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности от гриппа и его осложнений (ВОЗ, 2013; *Brydak L.B., Nitsch-Osuch A., 2014*).

Приложения

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Классификация ОРДС

Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2015)

ОРДС, клинические стадии.

- I (обратимая) — стадия острого повреждения легких.
- II — прогрессирующая дыхательная недостаточность.
- III — исходы ОРДС:
 - ✧ выздоровление с восстановлением структуры и функций легких;
 - ✧ выздоровление с фиброзом и нарушением функций легких;
 - ✧ летальный исход.

Морфологические стадии ОРДС.

- I — ранняя экссудативная (1–5 сут).
- II — фибропролиферативная (6–10 сут).
- III — фибротическая, формируется после 10 сут развития ОРДС.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Основные диагностические критерии ОРДС («Берлинская дефиниция» ОРДС)

Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2015)

Время возникновения	Острое начало: появление или нарастание степени острой дыхательной недостаточности в течение 1 нед по известной клинической причине или появление новых причин
Рентгенография	Билатеральные инфильтраты на фронтальной рентгенограмме органов грудной клетки
Причина отека	Дыхательная недостаточность не полностью объясняется сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Необходима объективная оценка (например, эхокардиография), чтобы исключить гидростатический отек, если нет факторов риска
Оксигенация	
Легкий ОРДС	200 мм рт.ст. < $p_aO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт.ст. при PEEP или CPAP ≥ 5 см вод.ст.
Среднетяжелый ОРДС	100 мм рт.ст. < $p_aO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт.ст. при PEEP ≥ 5 см вод.ст.
Тяжелый ОРДС	$p_aO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт.ст. при PEEP ≥ 5 см вод.ст.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Протокол респираторной поддержки при ОРДС (NIH ARDS Network; Ranieri V.M. et al., 2012)

Параметр	Протокол
Режим вентиляции	<i>Volume assist-control (CMV)</i>
Дыхательный объем	<6 мл/кг должной массы тела
Давление плато	<30 см вод.ст.
Частота респиратора/желаемый pH	6–35/мин, регулировать для достижения pH >7,3, если возможно
Инспираторный поток, I/E	Регулировать для достижения I/E — 1:1–1:3
Уровень желаемой оксигенации	55 < p_aO_2 < 80 мм рт.ст. или 88 < SpO ₂ * < 95%
Комбинация FiO ₂ /PEEP, мм рт.ст.	0,3/5; 0,4/5; 0,4/8; 0,5/8; 0,5/10; 0,6/10; 0,7/10; 0,7/12; 0,7/14; 0,8/14; 0,9/14; 0,9/16; 0,9/18; 1,0/18; 1,0/22; 1,0/24
Отлучение от респиратора	Попытки отлучения с помощью <i>pressure support</i> при FiO ₂ /PEEP <0,40/8

* SpO₂ — насыщение артериальной крови O₂ по данным пульсоксиметрии. Должная масса тела для мужчин: 50 + (0,91 × [рост в см – 152,4]); должная масса тела для женщин: –4,5 + (0,91 × [рост в см – 152,4]).

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

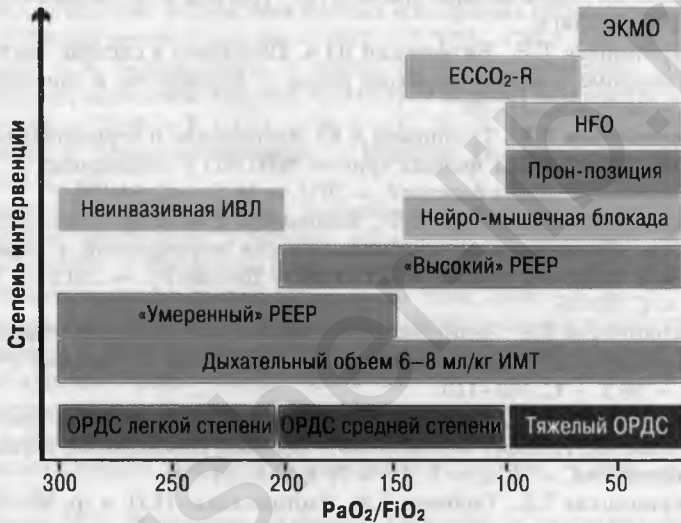
Принципы «безопасной» искусственной вентиляции легких (Ranieri V.M. et al., 2012)

1. Пиковое давление в дыхательных путях — не более 35 см вод.ст.
2. Дыхательный объем — не более 6–8 мл/кг массы тела.
3. Частота дыхания и минутный объем вентиляции — минимально необходимые для поддержания $p_a\text{CO}_2$ на уровне 30–40 мм рт.ст.
4. Скорость пикового инспираторного потока — в диапазоне от 30–40 до 70–80 л/мин.
5. Профиль инспираторного потока — нисходящий (рампообразный).
6. Фракция кислорода в дыхательной смеси — минимально необходимая для поддержания достаточного уровня оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода к тканям.
7. Выбор РЕЕР — в соответствии с концепцией оптимального РЕЕР, при котором транспорт кислорода к тканям максимальный.
8. Выбор ауто-РЕЕР — избегать появления высокого ауто-РЕЕР, не более 50% величины общего РЕЕР.
9. Продолжительность инспираторной паузы — не более 30% продолжительности времени вдоха.
10. Отношение вдох/выдох — не инвертировать отношение более 1,0:1,2.
11. Синхронизация больного с респиратором — использование седативной терапии и при необходимости непродолжительной миоплегии, а не гипервентиляции.

ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Степень интервенции в зависимости от степени тяжести ОРДС

Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (2015)



Список литературы

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патoанатoмии. — М., 2002. — 238 с.
2. Акушерство: Национальное руководство / Под ред. Э.К. Айламазяна и др. — М., 2007. — 1200 с.
3. Белокриницкая Т.Е., Витковский Ю.А. Цитокины в системе «мать—плод» при синдроме задержки развития плода // Акушерство и гинекология. — 1999. — № 5. — С. 15–18.
4. Белокриницкая Т.Е., Трубицына А.Ю. Акушерские и перинатальные исходы при осложненных формах гриппа А(Н1N1) у беременных // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — № 5. — С. 94–98.
5. Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Кошмелева Е.А. и др. Оценка факторов риска и эффективности профилактических мероприятий у беременных в период пандемии гриппа А(Н1N1)09 // Доктор.Ру. — 2011. — Т. 68. — № 9. — С. 82–86.
6. Белокриницкая Т.Е., Золотухина А.О., Кошмелева Е.А. и др. Ранние сроки беременности и пандемический грипп А(Н1N1)09 // Вестник РУДН. — 2011. — № 5. — С. 103–110.
7. Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Трубицына А.Ю. и др. Медикаментозная профилактика гриппа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — Т. 11. — № 4. — С. 31–36.
8. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Чарторижская Н.Н. и др. Материнская смертность и акушерские случаи с высоким риском летального исхода при гриппе А(Н1N1)2009 // Доктор.Ру. Гинекология, эндокринология. — 2013. — № 1. — С. 64–68.
9. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю. и др. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом // Лечащий врач. — 2013. — № 3. — С. 31–36.
10. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Трубицына А.Ю. и др. Клиническая характеристика гриппа А(Н1N1)09 и ассоциированной с ним пневмонии у беременных // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11. — № 1. — С. 33–36.
11. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Трубицына А.Ю. и др. Осложненные формы гриппа А/Н1N1(2009) у беременных // Клиническая медицина. — 2013. — № 7. — С. 48–52.
12. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю. Грипп А(Н1N1) pdm09 и беременность. — Новосибирск: Наука, 2014. — 160 с.
13. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Павлюхин И.Н. и др. Опыт сочетанного применения препарата сурфактант-БЛ[®] и маневра «открытия» легких при лечении ОРДС // Общая реаниматология. — 2007. — Т. III. — № 3. — С. 118–123.

14. Власенко А.В., Голубев А.М., Мороз В.В. и др. Дифференцированное лечение острого респираторного дистресс-синдрома // *Общая реаниматология*. — 2011. — Т. VII. — № 4. — С. 5–14.
15. Власенко А.В., Голубев А.М., Мороз В.В. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами // *Общая реаниматология*. — 2011. — Т. VII. — № 3. — С. 5–13.
16. Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н. и др. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, развившимся вследствие воздействия прямых и не прямых повреждающих факторов // *Общая реаниматология*. — 2012. — Т. VIII. — № 1 — С. 13–21.
17. Гладков С.А. Беременность и грипп: патоморфологические проявления инфекции, вызванной вирусом А(Н1N1) // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2014. — Т. LXIII. — № 3. — С. 26–35.
18. Говорка Э. Плацента человека. — Варшава: Польское гос. мед. изд-во, 1970. — С. 471.
19. Горбунов В.В., Говорин А.В., Лукьянов С.А. и др. Особенности прогноза исхода заболевания у больных вирусными пневмониями при гриппе типа А(Н1N1) // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Итоги эпидемии гриппа А(Н1N1)»*. — Чита, 2010. — С. 69–72.
20. Гориков И.Н., Резник В.И. Состояние здоровья новорожденных от матерей с гриппом А (Н3N2) во время беременности // *Дальневосточный медицинский журнал*. — 2005. — № 2. — С. 48–50.
21. Гориков И.Н., Резник В.И. Морфологическое строение плаценты и состояние здоровья новорожденных с внутриутробным гриппом // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. — 2008. — № 13. — С. 36–40.
22. Гориков И.Н. Изменение маточного кровотока и ультразвуковой структуры фетоплацентарного комплекса при гриппе А(Н3N2) у женщин в II триместре беременности // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2012. — № 45. — С. 74–78.
23. Григоренко А.А., Заболотских Т.В., Гориков И.Н. и др. Клинико-морфологическая характеристика церебральной ишемии легкой степени тяжести у доношенных новорожденных с внутриутробной парагриппозной и микст-респираторной вирусной инфекцией // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. — 2014. — № 54. — С. 61–65.
24. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. — М.: МИА, 2012. — 496 с.
25. Грипп у беременных. Клинические рекомендации (проект) Национального научного общества инфекционистов. — М., 2015. — 112 с. Режим доступа: noi.ru/uploads/files/Gripp.pdf?PHPSESSID (дата обращения: 25 апреля 2015 г.).
26. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии: Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 198.

27. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома. Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / Власенко А.В., Гельфанд Б.Р., Грицан А.И. и др. — 2015. — 38 с.
28. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. — М.: Трида-Х, 2009. — 139 с.
29. Дорошенко Е.М. Влияние гриппозной инфекции матери на развитие плода и здоровье новорожденного ребенка: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1986. — 23 с.
30. Емельянова А.Н., Кижло Л.Б., Шуняева Е.В. и др. Особенности течения гриппа А(Н1N1) у беременных в период вспышки высокопатогенного гриппа в г. Чите в 2009 г. // Материалы Всерос. науч.-прак. конф. с междунар. участием «Итоги эпидемии гриппа А(Н1N1)». — Чита, 2010. — С. 35–37.
31. Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Мусаева Т.С. и др. Анализ факторов риска летального исхода у беременных и родильниц при тяжелом течении гриппа Н1N1 // Анестезиология и реаниматология. — 2010. — № 6. — С. 30–32.
32. Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1)рdт у беременных // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2014. — № 1. — С. 66–73.
33. Интенсивная терапия: Национальное руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — Т. 1.
34. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.
35. Информационное письмо от 25 августа 2009 г. № 24-0/10/1-5039 (в редакции от 3 ноября 2009 г.). «Временные методические рекомендации “Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А(Н1N1)”».
36. Информационное письмо Минздравсоцразвития России «Грипп А(Н1N1) и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия» от 28.11.2009 г. № 24-5/10/2-9533.
37. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2014. — № 1. — С. 142.
38. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях // Практическая медицина. — 2015. — Т. 86. — № 1. — С. 21–25.
39. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. — М.: Медицина, 2004. — 480 с.
40. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Малый В.П. и др. Грипп А(Н1N1) как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики): Пособие для врачей. — СПб.; Харьков; Ужгород, 2009. — 61 с.
41. Киселев О.И. Иммуносупрессия при беременности и грипп // Вопросы вирусологии. — 2012. — Т. 57. — № 6. — С. 5–8.

42. Киселев О.И., Покровский В.И. Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии. — СПб.: Принт, 2012. — С. 85.
43. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г. и др. Клиническая эффективность препарата умифеновир (арбидол®) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР // Терапевтический архив. — 2015. — № 1. — С. 88–96.
44. Костинов М.П., Кусельман А.И., Дагиль Ю.А. и др. Поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа А/California/7/2009(H1N1)v у иммунизированных беременных // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14. — № 6. — С. 527–532.
45. Кузьков В.В., Смёткин А.А., Суборов Е.В. и др. Внесудистая вода легких и рекрутмент альвеол у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2012. — № 2. — С. 15–21.
46. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. — М.: Дипак, 2005. — 176 с.
47. Кузьмин В.Н. Инфекции, передаваемые половым путем, в проблеме репродуктивного здоровья женщин // Лечащий врач. — 2009. — № 11. — С. 29–31.
48. Лебедев В.В., Малиновская В.В., Зотов С.В. и др. Клиника и результаты лечения гриппа А у беременных // Фундаментальные исследования. — 2015. — № 1–6. — С. 1182–1186.
49. Лебединский К.М., Мазурок В.А., Нефедов А.В. Основы респираторной поддержки. — СПб.: МАПО, 2005. — 220 с.
50. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Никаноров В.Н. и др. Инфекция гриппа и беременность: проблема специфической профилактики // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2015. — Т. 14. — № 1. — С. 57–63.
51. Лусс Л.В., Ильина Н.И. Грипп: профилактика, диагностика, терапия / Под ред. Р.М. Хайтова. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 120 с.
52. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Малышев Н.А. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1: клиника, диагностика, лечение // Медицинская газета. — 2009. — № 81. — С. 10–11.
53. Малеев В.В., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постпандемический период // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. — Т. 9. — № 2. — С. 186–192.
54. Малярчиков А.В., Шаповалов К.Г. Состояние микроциркуляции у больных с тяжелым течением гриппа А/Н1N1 // Врач-аспирант. — 2013. — Т. 56. — № 1.1. — С. 161–166.
55. Методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2011. — Т. 8. — № 1. — С. 41–47.

56. Милованов А.П. Прогнозирование состояния здоровья детей по результатам патогистологического исследования плацент: Методические рекомендации. — М., 2002. — 52 с.
57. Михайлова Е.В., Салов И.А., Левин Д.Ю. и др. Особенности течения ОРВИ и гриппа А(H1N1)2009 у беременных // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9. — № 2. — С. 89–92.
58. Нозокомиальная пневмония у взрослых // Российские национальные рекомендации. — М., 2009. — 90 с.
59. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. — М.: Литтерра, 2007. — 232 с.
60. Павлов А.Д., Моршакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 304 с.
61. Плотников Г.П., Шукевич Д.Л., Чурляев Ю.А. и др. Лечение вирусно-бактериальных пневмоний у беременных и родильниц в период сезонного гриппа 2009 г. (многоцентровое исследование) // Общая реаниматология. — 2010. — Т. VI. — № 5. — С. 5–10.
62. Попов А.Ф., Киселев О.И. Грипп у беременных // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 3. — С. 40–43.
63. Пруткина Е.В., Малярчиков А.В., Цыбиков Н.Н. и др. Роль ингибитора тканевого фактора, плазменной протеиназы ADAMTS-13 и ее ингибитора в патогенезе острого респираторного дистресс-синдрома при гриппе А(H1N1) // Общая реаниматология. — 2011. — № 4. — С. 16–19.
64. Регистр лекарственных средств России. — 2014.
65. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть I) // Общая реаниматология. — 2014. — Т. X. — № 4. — С. 51–73.
66. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (часть II) // Общая реаниматология. — 2014. — Т. X. — № 5. — С. 69–85.
67. Романовская А.В., Малеев В.В., Давыдов А.И. и др. Клинико-гемореологические особенности тяжелых форм гриппа у беременных // Инфекционные болезни. — 2014. — Т. 12. — № 4. — С. 43–47.
68. Романовская А.В., Малеев В.В., Хворостухина Н.Ф. Влияние гриппа на течение беременности, развитие плода и состояние здоровья новорожденного // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 49–53.
69. Руководство Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей. — 2011. — С. 152.
70. Салов И.А., Романовская А.В., Михайлова Е.В. Проблема ОРВИ и гриппа А(H1N1sw) в современном акушерстве // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8. — № 2. — С. 218–223.
71. Сандакова Е.А., Садовниченко Е.А., Фельдблюм И.В. и др. Клинические особенности течения вирусных инфекций дыхательных путей у женщин во

- время беременности // Пермский медицинский журнал. — 2012. — Т. 29. — № 6. — С. 30–37.
72. Сборник рекомендаций по проведению респираторной поддержки // III Международный конгресс по респираторной поддержке (25–27 августа 2009 г.) — Красноярск: ККМИАЦ, 2009.
73. Свистунова Н.В., Баранова И.П. Иммунологические показатели у больных гриппом // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 5. — С. 16–21.
74. Серова О.Ф., Черданцев А.П., Семенова С.С. и др. Эффективность вакцинации против гриппа во время беременности // Фарматека. — 2015. — № 3. — С. 51–57.
75. Сухотин С.К., Тарабарин В.Ф., Сухотина Н.В. и др. Течение и исходы тяжелой внебольничной пневмонии на фоне вируса А(Н1N1) у беременных, интенсивная терапия и респираторная поддержка. Сборник тезисов IX Международного конгресса «Доказательная медицина — основа современного здравоохранения». — Хабаровск, 2010. — С. 88.
76. Тарбаева Д.А., Костинов М.П., Иозефсон С.А. и др. Акушерские и перинатальные исходы беременности, осложненной острой респираторной инфекцией в II триместре гестации // Акушерство и гинекология. — 2012. — № 2. — С. 67–71.
77. Тарбаева Д.А., Белокриницкая Т.Е., Страмбовская Н.Н. и др. Частота встречаемости генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями гемостаза у беременных, перенесших грипп А(Н1N1)pdm09 // Мать и Дитя в Кузбассе. — 2014. — № 3. — С. 50–54.
78. Тарбаева Д.А., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И. и др. Морфологическое исследование плаценты в прогнозировании течения постнатального периода при гриппе А(Н1N1)pdm09 // Забайкальский медицинский вестник. — 2014. — № 3. — С. 69–73.
79. Трифонов И.В. Грипп и беременность // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 6. — С. 35–37.
80. Фаррахов А.З., Голубева Р.К., Визель А.А. и др. Первый опыт работы с пандемическим гриппом тяжелого течения, осложненным пневмонией // Вестник современной клинической медицины. — 2009. — Т. 4. — № 2. — С. 4–11.
81. Цветков В.В., Деева Э.Г., Даниленко Д.М. и др. Молекулярно-генетические факторы патогенности вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — Т. 19. — № 4. — С. 4–11.
82. Храпов К.Н. Респираторная поддержка при тяжелой пневмонии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2011. — 50 с.
83. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): Практическое руководство. — СПб.: Элби, 2002. — 352 с.
84. Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е. Анализ случаев материнской смертности при гриппе А(Н1N1) // Материалы Всерос. науч.-практ. конф.

- с междунар. участием «Итоги эпидемии гриппа А(H1N1)». — Чита, 2010. — С. 48–50.
85. Чарторижская Н.Н., Белокриницкая Т.Е. Патологическая анатомия материнской смерти при высокопатогенном гриппе А(H1N1) // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Итоги эпидемии гриппа А(H1N1)».* — Чита, 2010. — С. 50–53.
86. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных: Руководство для врачей. — 2-е изд., доп. — М., 2014.
87. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. — М., 2010. — 90 с.
88. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф. и др. Организация медицинской помощи больным с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А(H1N1) // *Общая реаниматология.* — 2010. — Т. 6. — № 2. — С. 15–20.
89. Шаповалов К.Г., Малярчиков А.В., Бурдинская Ж.С. Ретроспективное исследование характера микрофлоры и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у больных с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А(H1N1) // *Материалы Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Итоги эпидемии гриппа А(H1N1)».* — Чита, 2010. — С. 102–103.
90. Шаповалов К.Г., Белокриницкая Т.Е., Бурдинская Ж.С. и др. Иммунологический и бактериологический мониторинг у больных с пневмониями на фоне гриппа А(H1N1) // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2011. — № 1. — С. 79–82.
91. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада-Х, 2008. — 816 с.
92. Яковлев А.А., Полушин Ю.С., Котлярова С.И. и др. Грипп А(H1N1)2009 Калифорния — reassortment of vRNAs — как медицинская проблема // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* — 2010. — Сер. 11. — Вып. 3. — С. 56–65.
93. Acs N., Bánhidly F., Puhó E., Czeizel A.E. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring // *Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* — 2005. — Vol. 73. — P. 989–996.
94. Al Hajjar S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century // *Ann. Saudi. Med.* — 2010. — Vol. 30. — N 1. — P. 1–10.
95. Almirall J., Bolibar I., Balanzó X. et al. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study // *Eur. Respir. J.* — 1999. — Vol. 13. — N 2. — P. 349–355.
96. Antonelli M., Conti G., Esquinas A. et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care. Med.* — 2007. — Vol. 35. — N 1. — P. 18–25.
97. Beau A.B., Hurault-Delarue C., Vial T. et al. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database // *BJOG.* — 2014. — Vol. 121. — N 7. — P. 895–900.
98. Beigi R.H., Han K., Venkataramanan R. et al. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. —

- Vol. 204. — N 6. — Suppl. 1. — P. S84–8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.002. Epub 2011, Mar 9.
99. Bermejo-Martin J.F. Th1 and Th17 hypercytokinemia as early host response signature in severe pandemic influenza // National Centre of Influenza, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain. *Crit. Care.* — 2009. — Vol. 13. — N 6. — P. 201.
100. Bernard G.R., Wheeler A.P., Arons M.M. et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS // The Antioxidant in ARDS study group // *Chest.* — 1997. — Vol. 112. — N 1. — P. 164–172.
101. Boon L.H., Tahir M.A. Influenza A(H1N1)2009 (Swine Flu) and Pregnancy // *J. Obstet. Gynaecol. India.* — 2011. — Vol. 61. — N 4. — P. 386–393.
102. Brown C.M. Severe influenza A virus (H1N1) infection in pregnancy // *Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 115. — P. 412–414.
103. Brydak L.B., Nitsch-Osuch A. Vaccination against influenza in pregnant women // *Acta. Biochim. Pol.* — 2014. — Vol. 61. — N 3. — P. 589–591.
104. Cai L., Wan C.L., He L. et al. Psychosis and Gestational Influenza: Meta-Analysis. *Med Chem.* — 2015, Apr 29. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922176> (дата обращения: 30 мая 2015).
105. CDC. Режим доступа: <http://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/pregnant.htm> (дата обращения: 25 апреля 2015 г.).
106. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR.* — 2004. — Vol. 53 (№ RR-6).
107. 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 (дата обращения: 24.11.2009 г.).
108. CDC. Swine-origin influenza A(H1N1) virus infections in a school — New York City, April 2009 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Dispatch.* — 2009.
109. 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. — Oct 23, 2009. URL: http://www.flu.gov/professional/hospital/pregnant_antiviral_message.htm (дата обращения: 24.11.2009 г.).
110. CDC. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* — 2009. — Vol. 58. — P. 433–435.
111. Chiumello D., Carlesso E., Cadringer P. et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation of the acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2008.
112. Chiumello D., Cressoni M., Carlesso E. et al. Bedside selection of positive end-expiratory pressure in mild, moderate and severe acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care. Med.* — 2014. — Vol. 42. — N 2. — P. 252–264.
113. Cox S., Posner S.F., McPheeters M. et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season // *Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 107. — N 6. — P. 1315–1322.
114. Creanga A.A., Johnson T.F., Graitcer S.B. et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. Epidemic Intelligence Service Program, Office of Workforce and Career Development, National Center

- for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Atlanta, GA 30341-3717, USA // *Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 115. — N 4. — P. 717–726.
115. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study // *Br. Med. J.* — 2010. — Vol. 340. — P. 1279 (ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ANZIC%20Influenza%20Investigators%20and%20Australasian%20Maternity%20Outcomes%20Surveillance%20System%5BCorporate%20Author%5D> (дата обращения: 28 апреля 2015).
116. Dickson R.P. Mechanical Ventilation of Patients With and Without ARDS: How Far Have We Come? // *Respir. Care.* — 2013. — Vol. 58. — N 4. — P. 712–714.
117. Dunstan H.J., Mill A.C., Stephens S. et al. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: a national prospective surveillance study // *BJOG.* — 2014. — Vol. 121. — N 7. — P. 901–906.
118. Duryea E.L., Sheffield J.S. Influenza: Threat to Maternal Health // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2015. — Vol. 42. — N 2. — P. 355–362.
119. Ebert T.J., Kotler M.N. Prenatal exposure to influenza and the risk of subsequent development of schizophrenia // *Isr. Med. Assoc. J.* — 2005. — Vol. 7. — P. 35–38.
120. Edwards M.J. Review: hyperthermia and fever during pregnancy // *Birth. Defects. Res. A. Clin. Mol. Teratol.* — 2006. — Vol. 76. — P. 507–516.
121. Elliott E. Pregnancy and Pandemic Flu // *Clinical Infections Diseases.* — 2010. — Vol. 50. — N 5. — P. 691–692.
122. Ely E.W., Wheeler A., Thompson B.T. et al. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 136. — N 1. — P. 25–36.
123. Englund J.A. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience // *Vaccine.* — 2003. — Vol. 21. — P. 3460–3464.
124. Faucette A.N., Unger B.L., Gonik B. et al. Maternal vaccination: moving the science forward // *Hum. Reprod. Update.* — 2015. — Vol. 21. — N 1. — P. 119–135.
125. Ferraris O., Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance // *J. Clin. Virol.* — 2008. — Vol. 41. — P. 13–19.
126. Fiore A.E., Fry A., Shay D. et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR Recomm. Rep.* — 2011. — Vol. 60. — P. 1–24.
127. Fitzgerald D.A. Human swine influenza A(H1N1): practical advice for clinicians early in the pandemic // *Australia. Paediatr. Respir. Rev.* — 2009. — Vol. 3. — P. 154–158.
128. Freeman D.W., Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1959. — Vol. 78. — P. 1172–1175.
129. Gattinoni L., Caironi P., Carlesso E. How to ventilate patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Curr. Opin. Crit. Care.* — 2005. — Vol. 11. — N 1. — P. 69–76.

130. Gattinoni L., Carlesso E., Taccone P. et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis // *Minerva Anesthesiol.* — 2010. — Vol. 76. — P. 448–454.
131. Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy // *Crit. Care. Med.* — 2005. — Vol. 33. — P. 390–397.
132. Guérin C., Reignier J., Richard J.C. et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — N 23. — P. 2159–2168.
133. Häberg S.E., Trogstad L., Gunnes N. et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — N 4. — P. 333–340.
134. Hansen C., Desai S., Bredfeldt C. et al. A large, population-based study of 2009 pandemic Influenza A virus subtype H1N1 infection diagnosis during pregnancy and outcomes for mothers and neonates // *J. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 206. — N 8. — P. 1260–1268.
135. Harris J.W. Influenza occurring in pregnant women // *JAMA.* — 1919. — Vol. 72. — P. 978–980.
136. Herold S., Becker C., Ridge K.M. et al. Influenza virus-induced lung injury: pathogenesis and implications for treatment // *Eur. Respir. J.* — 2015. — Vol. 45. — N 5. — P. 1463–1478.
137. Irving W.L., James D.K., Stephenson T. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study // *BJOG.* — 2000. — Vol. 107. — P. 1282–1289.
138. Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1638–1643.
139. Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009 // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — N 20. — P. 1935–1944.
140. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — N 9688. — P. 451–458.
141. Kash J.C., Walters K.A., Davis A.S. 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. — N 5. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=127.%09Kash+J.C.%2C+Walters+K.A.%2C+Davis+A.S.%2C+Sandouk+A.+%5Bet+al.%5D.+Lethal+synergism+of+2009+pandemic+H1N1+influenza+virus+and+Streptococcus+pneumoniae+coinfection+is+associated+with+loss+of+murine+lung+repair+responses++MBio.+2011> (дата обращения: 29 мая 2015).
142. Kash J.C., Taubenberger J.K. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis // *Am. J. Pathol.* — 2015. — Vol. 185. — N 6. — P. 1528–1536.
143. Kohlhammer Y., Schwartz M., Raspe H. et al. Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 2005. — Vol. 130. — N 8. — P. 381–386.

144. Komine-Aizawa S., Suzaki A., Trinh Q.D. et al. H1N1/09 influenza A virus infection of immortalized first trimester human trophoblast cell lines // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2012. — Vol. 68. — N 3. — P. 226–232.
145. Kuzkov V.V., Suborov E.V., Kirov M.Y. et al. Radiographic lung density assessed by computed tomography is associated with extravascular lung water content // *Acta. Anesthesiologica Scandinavica.* — 2010. — Vol. 54. — N 8. — P. 1018–1026.
146. Kwan M.L., Metayer C., Crouse V. et al. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 165. — P. 27–35.
147. Legge A., Dodds L., MacDonald N.E. et al. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes // *CMAJ.* — 2014. — Vol. 186. — N 4. — P. 157–164.
148. Lim C., Ang L.W., Tey S. et al. Influenza A(H1N1)pdm09 infection in pregnant and non-pregnant women hospitalized in Singapore, May-Dec. 2009. *Public Health.* 2015 May 27. Режим доступа: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=123.%09Influenza+A\(H1N1\)pdm09+infection+in+pregnant+and+non-pregnant+women+hospitalized+in+Singapore%2C+May+-+December+2009.+Public+Health.+2015](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=123.%09Influenza+A(H1N1)pdm09+infection+in+pregnant+and+non-pregnant+women+hospitalized+in+Singapore%2C+May+-+December+2009.+Public+Health.+2015) (дата обращения: 29 мая 2015).
149. Liu S.L., Wang J., Yang X.H., Chen J. et al. Pandemic influenza A(H1N1)2009 virus in pregnancy // *Rev. Med. Virol.* — 2013. — Vol. 23. — N 1. — P. 3–14.
150. Luteijn J.M., Brown M.J., Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis // *Hum. Reprod.* — 2014. — Vol. 29. — N 4. — P. 809–823.
151. MacDonald N.E., McDonald J.C. The benefits of influenza vaccine in pregnancy for the fetus and the infant younger than six months of age // *Paediatr. Child. Health.* — 2014. — Vol. 19. — N 10. — P. 121–122.
152. Maxwell R.A., Green J.M., Waldrop J. et al. A randomized prospective trial of airway pressure release ventilation and low tidal volume ventilation in adult trauma patients with acute respiratory failure // *J. Trauma.* — 2010. — Vol. 69. — N 3. — P. 501–510.
153. Meade M.O., Cook D.J., Guyatt G.H. et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome // *JAMA.* — 2008. — Vol. 299. — N 6. — P. 637–645.
154. Meerhoff T.J., Simaku A., Ulqinaku D. et al. Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region — an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases // *BMC Infect Dis.* — 2015. — Vol. 15. — N 1. — P. 1.
155. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2013 — conclusions and recommendations // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2014. — Vol. 89. — N 1. — P. 1–20.
156. Meijer W.J., van Noortwijk A.G., Bruinse H.W. et al. Influenza virus infection in pregnancy: a review // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2015, May 25. doi: 10.1111/aogs.12680. Режим доступа: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26012384 (дата обращения: 29 мая 2015 г.).
157. Michard F., Fernandez-Mondejar E., Kirov M.Y. et al. A new and simple definition for acute lung injury // *Crit. Care. Med.* — 2012. — Vol. 3. — P. 1004–1006.

158. Mikkelsen M.E., Christie J.D., Lanken P.N. et al. The Adult Respiratory Distress Syndrome Cognitive Outcomes Study // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* — 2012. — Vol. 185. — P. 1307–1315.
159. Monto A.S. Seasonal influenza and vaccination coverage // *Vaccine.* — 2010. — Vol. 28. — Suppl. 4. — P. 33–44.
160. Moretti M.E., Bar-Oz B., Fried S. et al. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis // *Epidemiology.* — 2005. — 16. — P. 216–219.
161. Mosby L.G., Rasmussen S.A., Jamieson D.J. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 205. — N 1. — P. 10–18.
162. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M. et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* — 1988. — Vol. 138. — P. 720–723; erratum 1989. — Vol. 139. — P. 1065.
163. Openshaw P.J., Nguyen-Van-Tam J.S., Hashim A. et al. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A(H1N1) influenza: United Kingdom first wave (May–September 2009) // *Thorax.* — 2010. — Vol. 65. — N 7. — P. 645–651.
164. Osterhaus A.D. Pandemics: is hoping for the best enough? // *EMBO Rep.* — 2010. — Vol. 11. — N 3. — P. 142.
165. Papazian L., Forel J.M., Gacouin A. et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — N 12. — P. 1107–1116.
166. Patel M., Dennis A., Flutter C. et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza // *Br. J. Anaesth.* — 2010. — Vol. 104. — N 2. — P. 128–142.
167. Pillai VC1, Han K2, Beigi RH3, Hankins GD4, Clark S4, Hebert MF5, Easterling TR5, Zajicek A6, Ren Z6, Caritis SN3, Venkataramanan R1. Population pharmacokinetics of oseltamivir in non-pregnant and pregnant women // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2015, Jun 3. doi: 10.1111/bcp.12691. [Epub ahead of print]
168. Perez-Padilla R., de la Rosa-Zamboni D., Ponce de Leon S. et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A(H1N1) in Mexico: INER Working Group on Influenza // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 680–689.
169. Raj R.S., Bonney E.A., Phillippe M. Influenza, Immune System, and Pregnancy // *Reprod. Sci.* — 2014. — Vol. 21. — N 12. — P. 1434–1451.
170. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T. et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition // *JAMA.* — 2012. — Vol. 307. — N 23. — P. 2526–2533.
171. Rasmussen S.A., Jamieson D.J. Influenza and Pregnancy in the United States: Before, During, and After 2009 H1N1 // *Clinical Obstetrics and Gynecology.* — 2012. — Vol. 55. — N 2. — P. 487–497.
172. Rasmussen S.A., Kissin D.M., Yeung L.F. et al. Preparing for influenza after 2009 H1N1: special considerations for pregnant women and newborns // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204. — P. S13–S20.
173. Richards J.L., Hansen C., Bredfeldt C. et al. Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on

- preterm birth, birth weight, and small for gestational age birth // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 56. — N 9. — P. 1216–1222.
174. Rubenfeld G.D., Cadwell E., Peabody E. et al. Incidence and outcomes of acute lung injury // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 1685–1693.
175. Satpathy H.K., Lindsay M., Kawwass J.F. Novel H1N1 virus infection and pregnancy // *Postgrad. Med.* — 2009. — Vol. 121. — N 6. — P. 106–112.
176. Scalera, N.M., Mossad S.B. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (H1N1) virus // *USA. Postgrad. Med.* — 2009. — Vol. 121. — N 5. — P. 43–47.
177. Senanayake S.N. Pandemic that's not bird flu? Pigs might fly // *Med. J. Aust.* — 2009. — Vol. 191. — N 1. — P. 38–40.
178. Smetkin A.A., Kuzkov V.V., Suborov E.V. et al. Increased extravascular lung water reduces the efficacy of alveolar recruitment maneuver in acute respiratory distress syndrome // *Critical. Care. Research and Practice.* — 2012. — N 2012; 606528. Epub 2012, May 8.
179. Sud S., Friedrich J.O., Taccone P. et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis // *Intensive Care. Med.* — 2010. — Vol. 36. — P. 585–599.
180. Svensson T., Granath F., Stephansson O. et al. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* — 2011. — Vol. 20. — N 10. — P. 1030–1034.
181. Swamy G.K., Heine R.P. Vaccinations for pregnant women // *Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 125. — N 1. — P. 212–226.
182. Takahashi M., Yamada T. A possible role of influenza A virus infection for Parkinson's disease // *Adv. Neurol.* — 2001. — Vol. 86. — P. 91–104.
183. Tang B.M., Craig J.C., Eslick G.D. et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care. Med.* — 2009. — Vol. 37. — N 5. — P. 1594–1603.
184. Uchide N., Ohyama K., Bessho T. et al. Possible Roles of Proinflammatory and Chemoattractive Cytokines Produced by Human Fetal Membrane Cells in the Pathology of Adverse Pregnancy Outcomes Associated with Influenza Virus Infection Mediators *Inflamm.* — 2012. — Vol. 2012: 270670. Published online... 2012. Jul 31. doi: 10.1155/2012/270670.
185. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A(H1N1) infection: a global pooled analysis // *PLoS Med.* — 2011. — Vol. 8. — N 7. — P. e100105. Режим доступа: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750667 (дата обращения: 29 мая 2015 г.).
186. Weiss G., Goodnough L.T. Anemia of Chronic Disease // *New. Eng. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1011–1023.
187. Wood J. The 2009 influenza pandemic begins // *Influenza and other respiratory viruses.* — 2009. — Vol. 5. — P. 197–198.
188. World Health Organization. Managing complications in pregnancy and childbirth. A guide for midwives and doctors. Geneva, WHO, 2009. Режим доступа: URL http://www.who.int/making_pregnancy_safer/documents/9241545879/en/index.html (дата обращения: 13.11.2009 г.).

189. World Health Organization, 2010. SUPPLEMENT TO WHO VACCINE POSITION PAPERS. Режим доступа: URL <http://www.who.int>. (дата обращения: 23.04.2015 г.).
190. World Health Organization, 2011. Режим доступа: URL <http://www.who.int/wer>. (дата обращения: 23.04.2015 г.).
191. www.ardsnet.org/system/files/6mlcardsmall_2008update_final_JULY2008.pdf. (дата обращения: 23.04.2015 г.)
192. Yudin M.H. Risk management of seasonal influenza during pregnancy: current perspectives // *Int. J. Womens Health*. — 2014. — Vol. 6. — P. 681–689.
193. Zammit C., Liddicoat H., Moonsie I. et al. Obesity and respiratory diseases // *Int. J. of Gen. Med.* — 2010. — N 3. — P. 335–343.
194. Zerbo O., Iosif A.M., Walker C. et al. Is maternal influenza or fever during pregnancy associated with autism or developmental delays? Results from the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) study // *J. Autism. Dev. Disord.* — 2013. — Vol. 43. — N 1. — P. 25–33.
195. Zou S. Potential impact of pandemic influenza on blood safety and availability // *Transfus. Med. Rev.* — 2006. — Vol. 20. — N 3. — P. 181–189.