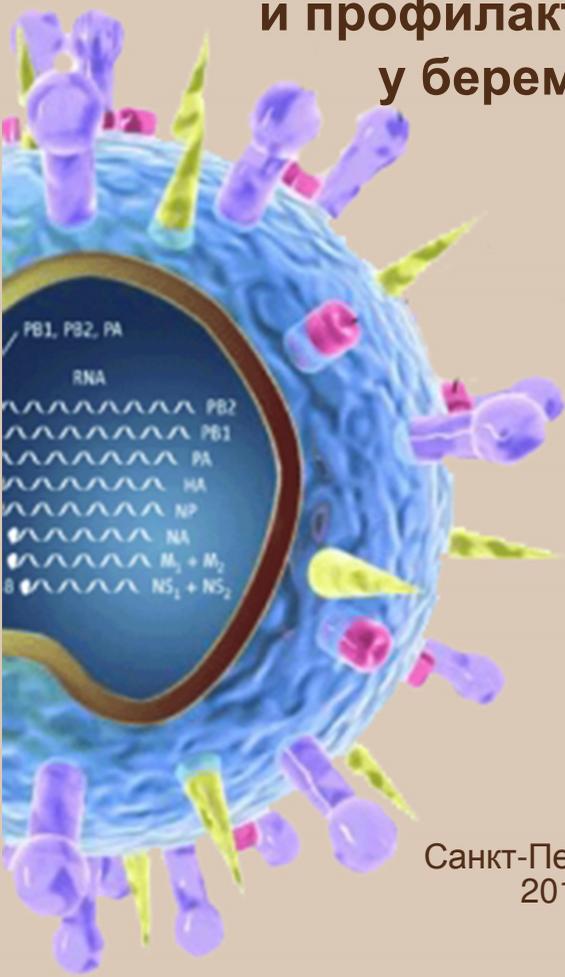


Министерство здравоохранения
Российской Федерации
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Федеральный центр по гриппу
Национальный центр по гриппу ВОЗ

Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных



Санкт-Петербург
2014

УТВЕРЖДАЮ:
Директор Департамента охраны
здоровья и санитарно–
эпидемиологического
благополучия человека
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
М.П. Шевырева

**Методические рекомендации
по диагностике, лечению
и профилактике
гриппа у беременных**

**под редакцией
академика РАН, профессора
О.И. Киселева**

Санкт–Петербург
2014

УДК 616.921.5

ББК 54.142

Г85

Г85 Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных / под редакцией академика РАН, профессора О.И. Киселева. — СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», —2014, — 80 с.

ISBN 978-5-91542-264-2

Настоящие рекомендации являются продолжением ранее изданных в 2009 году методических рекомендаций по лечению и профилактике гриппа А(Н1N1) у беременных. Настоящее издание включает в себя современные методы диагностики и лечения гриппа с учетом текущей эпидемической ситуации и в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Издание подготовлено по заданию Правительственной комиссии по вопросам биологической и химической безопасности Российской Федерации (Протокол № 8 от 30 апреля 2013 года).

Авторы выражают искреннюю признательность нашим коллегам — врачам-инфекционистам стационаров и поликлиник, главным внештатным специалистам Красноярского края, Южного, Приволжского, Северо-Кавказского, Уральского, Сибирского, Дальневосточного и Центрального округов за конструктивные предложения по вопросам лечения и профилактики гриппа.

УДК 616.921.5

ББК 54.142

ISBN 978-5-91542-264-2

© Коллектив авторов, 2014

© Оформление. Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт»

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Учреждения-разработчики:

ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России.

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России.

ГБОУ ВПО Кубанский государственного медицинского университета Минздрава России.

Авторский коллектив:

Киселёв Олег Иванович	Директор ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, академик РАН, руководитель Национального центра по гриппу ВОЗ
Сологуб Тамара Васильевна	Заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, заслуженный врач России, профессор
Деева Элла Германовна	Заведующая Специализированной клиникой вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России

Цветков Валерий Владимирович	Младший научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России
Шестакова Ирина Викторовна	Профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО Московский государственный медико- стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России
Лебедев Василий Васильевич	Заведующий кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО Кубанского государственного медицинского университета Минздрава России
Тихонова Елена Петровна	Заведующая кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Сергеева Ирина Владимировна	Доцент кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
Краснова Елена Игоревна	Заведующая кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России.

Содержание

1. Введение.....	8
2. Клиническая эпидемиология и этиопатогенетическая характеристика гриппа.....	10
2.1 Современные вирусы гриппа.....	10
2.2 Заболеваемость, летальность и группы риска	13
2.3 Особенности клинической картины и патогенеза гриппа	16
2.4 Осложнения гриппа и патология беременности.....	21
2.4.1 Респираторные нарушения.....	22
2.4.2 Синдром системной воспалительной реакции («Цитокиновый шторм»)	24
2.4.3 Вторичные осложнения гриппа	29
2.4.4 Патология беременности и патология плода	30
2.5 Лечение гриппа у беременных	33
2.5.1 Противовирусная терапия	34
2.5.2 Противовоспалительная и жаропонижающая терапия.....	38
2.5.3 Антибактериальная терапия.....	39
2.5.4 Антенатальные кортикостероиды.....	40
3. Рекомендации по ведению беременных, больных гриппом.....	41
3.1 Сигнальный надзор за регистрацией случаев гриппоподобного заболевания у беременных и порядок оказания медико–санитарной помощи	41
3.2 Тактика обследования и диагностика неотложных состояний.....	44
3.2.1 Определение случая.....	44
3.2.2 Лабораторно–инструментальные исследования	47
3.2.3 Диагностика респираторных нарушений	49

3.2.4 Диагностика неотложных состояний, связанных с развитием SIRS	57
3.3 Лечение	57
3.3.1 Противовирусная терапия	58
3.3.2 Противовоспалительная и жаропонижающая терапия..	60
3.3.3 Антибактериальная терапия.....	61
3.3.4 Респираторная поддержка	62
3.3.5 Акушерская тактика	68
4. Рекомендации по профилактике гриппа у беременных ...	70
4.1 Неспецифическая профилактика.....	70
4.2. Специфическая профилактика.....	70
5. Список литературы	77

Список сокращений

HA — Гемагглютинин

NA — Нейраминидаза

ОДН — Острая дыхательная недостаточность

ОРДС — Острый респираторный дистресс–синдром

SIRS — Синдром системной воспалительной реакции

IRF — Интерферон–регулирующий фактор

RLRs — RIG–подобные рецепторы

NLRs — NOD–подобные рецепторы

ИТШ — Инфекционно–токсический шок

ИТЭ — Инфекционно–токсическая энцефалопатия

PAMPs — Патоген–ассоциированные молекулярные паттерны

РЦР — Ранняя цитокиновая реакция

ЦТЛ— Цитолитические Т–лимфоциты

ХОБЛ — Хроническая обструктивная болезнь легких

ИФН — Интерферон

ТОРИ — Тяжелая острая респираторная инфекция

ОРВИ — Острая респираторная вирусная инфекция

ПЦР — Полимеразная цепная реакция

ИВЛ — Искусственная вентиляция легких

РПГА — Реакция прямой гемагглютинации

ИФА — иммуноферментный анализ

ЧДД — Частота дыхательных движений

1. Введение

Настоящие рекомендации являются результатом согласованного мнения группы авторов, которое выработано на основании собственного опыта, а также тщательного анализа современных данных отечественной и зарубежной литературы. Ранее группой авторов были разработаны методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике гриппа у взрослых, в которых был представлен раздел по лечению гриппа у беременных. Вместе с тем, накопились как клинические, так и эпидемиологические данные об особенностях клинического течения гриппа у беременных, что и послужило основанием для разработки расширенной версии рекомендаций.

Основная цель, которая преследовалась при разработке данного документа, — это улучшение качества лечебно–диагностических мероприятий в отношении беременных, страдающих различными формами гриппа. В этой связи разработан и представлен алгоритм ведения беременных с учетом особенностей патогенеза гриппозной инфекции и тяжести течения заболевания.

Настоящие рекомендации могут быть полезны для специалистов, занимающихся проблемами гриппа и

ОРВИ. В первую очередь они адресованы врачам–инфекционистам поликлиник и стационаров, врачам общей практики, терапевтам, акушерам–гинекологам поликлиник и стационаров, а также реаниматологам, клиническим фармакологам и преподавателям медицинских ВУЗов и колледжей. Настоящие рекомендации могут служить основой для разработки стандартов оказания медицинской помощи на Федеральном и региональных уровнях.

2. Клиническая эпидемиология и этиопатогенетическая характеристика гриппа

2.1 Современные вирусы гриппа

Возбудитель гриппа был открыт в 30-х годах XX века. В 1933 г. английские исследователи W. Smith, C. Andrewes и P. Laidlow установили этиологию гриппа у людей. В СССР первые штаммы вируса гриппа А были выделены А.А. Смородинцевым с сотрудниками, а в период между 1940 и 1953 гг. были открыты новые серологические типы вируса гриппа В и С, значительно уступающие по своему эпидемиологическому значению вирусу гриппа А. Вирус гриппа — это оболочечный РНК–содержащий вирус, имеет сферическую или нитевидную форму, диаметром 80–120 нм. В центре вириона находится генетический материал, заключённый в липопротеидную оболочку, на поверхности которой имеются «шипы», представленные гемагглютинином (Н) и нейраминидазой (N). Вирионная (-)РНК фрагментирована и состоит из 7–8 фрагментов с суммарной молекулярной массой 6×10^6 Да, кодирующих как структурные, так и неструктурные белки. Например, геном вируса гриппа А состоит из 8 фрагментов, 10–11 генов, кодирующих 10–11 белков: гемагглютинин (НА), нейраминидаза (NA),

Nucleoprotein (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP: nuclear export protein), PA, PB1 (polymerase basic 1), PB1-F2 и PB2.

Антигенные свойства внутренних белков вириона (M1 и NP) определяют принадлежность вируса гриппа к роду А, В или С [Букринская, 1986; Mackie, 2004]. Вирус гриппа А встречается как людей, так и у животных, в то время как варианты В и С поражают преимущественно людей. Дальнейшее деление вирусов гриппа А и В проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA). В соответствии с антигенной специфичностью поверхностных гликопротеидов HA и NA в настоящее время известно 18 подтипов HA и 11 подтипов NA [1]. В популяции птиц идентифицировано около 30 комбинаций пар HA и NA. Среди человеческой популяции циркулирует в основном три комбинации пар HA и NA: H1, H2 и H3, а также N1, N2 и N8.

Для вирусов гриппа С характерна большая стабильность как антигенных, так и биологических свойств. Геном вирусов гриппа С представлен лишь 7 фрагментами, кодирующими 9 белков, причем функции гемагглютинина (HA), нейраминидазы (NA) выполняет лишь один универсальный поверхностный гликопротеин HEF (haemagglutinin-esterase fusion).

Эпидемический потенциал в отношении популяции людей в настоящее время сохраняют два подтипа вируса гриппа А: А(Н3N2) — «сезонный грипп» и А(Н1N1)pdm09 — современный пандемический вирус 2009–2010 гг., и вирус гриппа типа В. Любопытен тот факт, что в течение почти полувека в человеческой популяции устойчиво циркулирует вирус гриппа А(Н1N1), NA которого по своему строению имеет сходство с NA гриппа птичьего происхождения А(Н5N1). Филогенетический анализ позволил установить происхождение тройного реассортанта вируса А(Н1N1)pdm09 из вирусов Н1N1, Н1N2, Н3N2 птиц, свиней и человека [2].

В последние десятилетия стало очевидно, что некоторые вирусы гриппа птичьего типа способны вызывать заболевание у человека. Свой эпидемический потенциал может иметь любой из регистрируемых субтипов птичьего гриппа, однако в последнее время наибольший интерес представляют вирусы Н5N1 и Н7N9. Именно с этими субтипами ассоциируется тяжелое течение заболевания и возможная передача инфекции от человека к человеку. Однако в ряде стран продолжают регистрировать новые случаи заболевания человека совершенно новыми субтипами птичьего гриппа. Только в 2013 году было зарегистрировано три новых вируса, способных вызывать заболевание у человека (Н7N9, Н6N1, Н10N8) [3].

2.2 Заболеваемость, летальность и группы риска

Заболеваемость гриппом, вне редких пандемий, характеризуется ежегодными эпидемическими подъемами с выраженной сезонностью. В странах Северного полушария эпидемии гриппа происходят, как правило, в зимний период. Однако спорадические случаи заболевания регистрируются также и в другие сезоны года. В некоторых тропических странах вирусы гриппа циркулируют круглый год, достигая одного или двух пиков во время сезонов дождей. По данным ВОЗ, во всем мире ежегодные эпидемии гриппа сопровождаются развитием примерно 3-5 млн. случаев тяжелых форм заболевания и примерно 250 000 – 500 000 случаев смерти. По данным Министерства Здравоохранения России, общая заболеваемость гриппом и ОРВИ в последние годы остается достаточно высокой, так в 2009 году показатель заболеваемости составил 8,5 на 100 человек, в 2010–2011 — 7,0 на 100 человек, а в период эпидемиологического подъема заболеваемости 2012–2013 года — 8,1 на 100 человек.

К настоящему моменту нет данных, свидетельствующих о повышении риска заражения гриппом беременных, в том числе и вызванным подтипом А(Н1N1)pdm09. Однако, в силу гормональных и физиологических изменений, происходящих в организме в период беременности, в

случае возникновения заболевания, беременные женщины подвержены большему риску развития осложнений. Так, на основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий специалисты ВОЗ включили беременных в группы риска развития тяжелого/осложненного течения гриппа. По данным мета-анализов [4, 5], учитывающих только лабораторно подтвержденные случаи заболевания гриппом в период последней пандемии, установлено, что:

1. Беременные женщины, больные гриппом требуют госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные;

2. Наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в третьем триместре беременности;

3. Более 8% госпитализированных беременных (преимущественно в третьем триместре заболевания) требуют проведения интенсивной терапии;

4. Показатель летальности от гриппа среди пациенток в третьем триместре беременности максимален и достигает 16,9%, а уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6%;

5. Преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются в 3 раза чаще;

6. Перинатальная смертность в 5 раз выше.

Важными факторами риска тяжелого/осложненного течения гриппа, в том числе и среди беременных, являются: сопутствующие хронические заболевания легких и сердечнососудистой системы, а также наличие эндокринных (сахарный диабет) и метаболических (в первую очередь ожирение) нарушений.

Среди дополнительных факторов риска развития тяжелого/осложненного течения заболевания среди беременных можно выделить следующие [5]:

1. Молодой возраст, наличие сопутствующей хронической патологии (ожирение, бронхиальная астма, сахарный диабет или заболевания сердца);
2. Негроидная раса;
3. Позднее начало противовирусной терапии.

На основании данных проведенных мета-анализов [5] были установлены факторы риска необходимости проведения интенсивной терапии:

1. Высокая температура тела ($> 38^{\circ}\text{C}$);
2. Одышка (ЧДД $> 30/\text{мин.}$) и нарушения дыхания (с большой вероятностью указывают на возможность летального исхода);
3. Необходимость в кислородной поддержке ($\text{SpO}_2 < 80\%$ с большой вероятностью указывает на возможность летального исхода);

4. Развитие пневмонии (с большой вероятностью указывает на возможность развития осложнений в период госпитализации);

5. Тахикардия (чем выше частота сердечных сокращений, тем больше оснований для проведения интенсивной терапии);

6. Нарушение сознания.

2.3 Особенности клинической картины и патогенеза гриппа у беременных

Грипп — острое инфекционное заболевание. Длительность инкубационного периода при гриппе колеблется от нескольких часов до 7 дней, чаще всего она составляет 2–3 дня. Заболевание начинается остро и характеризуется резким повышением температуры тела до 38°C и выше, наличием выраженных симптомов интоксикации (озноб, головная боль, ломота в суставах, боль в мышцах и при движении глазных яблок) с последующим присоединением катарально–респираторных симптомов (сухость слизистых верхних дыхательных путей, першение в горле, саднение или боли за грудиной, сухой кашель, одышка).

Клиническая картина гриппа может существенно варьировать в зависимости от серотипа вируса, возраста пациентки, состояния иммунной системы, сопутствующих заболеваний. В **таблице 1**

перечислены основные симптомы и синдромы пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09, наиболее часто встречающиеся у госпитализированных больных в Австралии [6].

Таблица 1. Симптомы и синдромы пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09

Синдром	Симптомы
Интоксикационный	Повышение температуры тела (82%)
	Боли в мышцах, ломота в суставах (48%)
	Головная боль (47%)
Катарально-респираторный	Кашель (98%)
	Одышка (51%)
	Боль в горле (50%)
	Фарингит (39%)
	Насморк (33%)
	Лихорадка в сочетании с кашлем и трахеитом (81%)
	Рентгенологические находки: мультифокальные изменения (27%), унифокальные изменения (18%), без патологических изменений (50%), плевральный выпот (4%)
Астено-вегетативный	Слабость (59%)
Диспепсический	Тошнота, рвота (18%)
	Диарея (13%)

В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 2–5 дней, исход благоприятный. В Великобритании подавляющее большинство пациентов во время первой волны пандемии гриппа 2009 года переносили заболевание в относительно легкой форме, 50% выздоравливали в течение 7 дней с момента появления первых симптомов и еще 25% — в течение 10 дней. Однако, у беременных, особенно во втором и третьем триместре, грипп является опасной инфекцией, представляющей реальную угрозу для здоровья будущей матери и ее ребенка. Клиническая картина гриппа у беременных может существенно варьировать, а грозные осложнения сочетаться с развитием патологии беременности, что в конечном итоге усугубляет состояние как будущей матери, так и плода.

Общепризнанным является тот факт, что во время беременности происходит значительная перестройка, как гормонального фона женщины, так и иммунологических механизмов. Развитие физиологической иммуносупрессии беременных является уникальным механизмом защиты тканей плода от разрушения иммунной системой матери.

Имеется ряд признаков, косвенно доказывающих наличие общей иммуносупрессии у беременных:

1. Слабая реакция на туберкулиновый тест;

2. Снижение бактерицидной активности плазмы крови;
3. Ремиссия аутоиммунных заболеваний;
4. Подавление Т-клеточного ответа (Th1, Th17, Т-киллеры), снижение функциональной активности НК/НКТ–клеток при наличии в организме возбудителя инфекционного заболевания.

Среди факторов, способствующих развитию иммуносупрессии беременных, можно отметить повышение уровня прогестерона, бета2-микроглобулина, альфа-фетопротеина, изменение общего гормонального фона. Особого внимания заслуживает возможный вклад в эти процессы механизмов кооперации эндогенных ретровирусов и клеточных генов в развитии и генетическом контроле функций плаценты. Современная концепция основана на объяснении механизмов генерализации иммуносупрессии беременных в связи с экспрессией иммуносупрессивных элементов эндогенных ретровирусов [7]. Иммуномодуляция в этом случае может осуществляться путем трансмембранного взаимодействия подобных иммуносупрессивных элементов с мембранными доменами TCR α -рецепторов, играющих ключевую роль в активации Т-лимфоцитов. В этой связи особый интерес представляет тот факт, что в структуре белков большого количества вирусов учеными были

обнаружены подобные иммуносупрессивные домены, представляющие собой короткую аминокислотную последовательность, богатую лейцином. Наряду с вирусом иммунодефицита человека, вирусом Эбола, цитомегаловирусом, вирусом Ласса и вирусом лимфоцитарного хориоменингита, иммуносупрессивный домен был обнаружен и в структуре белков NS1 и NS2 вируса гриппа A(H1N1) 1918 года и современного пандемического вируса A(H1N1)pdm09 [7].

Известно, что поглощение кислорода прогрессивно усиливается во втором и третьем триместрах беременности. Растущий плод оказывает давление на диафрагму, что делает дыхательные движения затрудненными, особенно при физической нагрузке и движении. Поэтому любое снижение функций легких сильно отражается на общем состоянии беременных женщин. В случае же развития гипоксии наблюдается высокий уровень продукции деструктивных активных форм кислорода. Свободные радикалы кислорода понижают способность легких и плаценты к транспорту кислорода, а при развитии гриппа вызывают генерализованную провоспалительную реакцию. Активные формы кислорода являются индукторами транскрипционных факторов, регулирующих активность генов, кодирующих продукцию провоспалительных

цитокинов. Таким образом, нарастание гипоксии тканей матери и плода может способствовать развитию генерализованной провоспалительной реакции.

Ключевыми особенностями течения гриппозной инфекции при беременности являются:

1. Наличие физиологической иммуносупрессии беременных, способствующей генерализации инфекции и повышению частоты развития вторичных бактериальных осложнений;

2. Высокая потребность в кислороде организма матери и плода и повышенная чувствительность к гипоксии;

3. Возможность развития вирус-ассоциированных осложнений беременности, что, в конечном счете, на ранних сроках беременности может проявиться в виде патологии плода, а во втором/третьем триместрах беременности — в виде преждевременной потери плода.

2.4 Осложнения гриппа и патология беременности

Осложненные формы гриппа характеризуются рядом неотложных состояний, как правило, являющихся результатом крайне тяжелого, гипертоксического течения инфекции, или следствием присоединения вторичных осложнений. Ввиду целого ряда физиологических особенностей к наиболее

опасным осложнениям, угрожающим жизни беременной, стоит отнести, прежде всего, различные респираторные нарушения, а также синдром системной воспалительной реакции (SIRS). Основными причинами смерти беременных с тяжелым/осложненным течением гриппа являются острая дыхательная недостаточность (ОДН), а также синдром системной воспалительной реакции с развитием полиорганной недостаточности.

2.4.1 Респираторные нарушения

Развитие респираторных нарушений — это один из ключевых механизмов патогенеза тяжелого течения гриппа во втором/третьем триместре беременности. Причины развития ОДН, как одного из наиболее часто встречающихся при гриппе неотложных состояний, весьма разнообразны. С одной стороны ОДН может быть обусловлена тем или иным респираторным поражением, с другой стороны причиной развития ОДН у больного гриппом может стать поражение центральной нервной системы. Патология респираторного тракта может возникать вследствие первичного вирусного поражения легких с последующим развитием вирусной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и токсического отека легких. Причиной ОДН также может стать вирус-опосредованное развитие ложного

крупна за счет отека голосовых связок и рефлекторного спазма мышц гортани. К патологиям центральной нервной системы, способным привести к развитию ОДН, можно отнести отек и набухание головного мозга, а также развитие очаговых нарушений мозгового кровообращения. Основными клиническими признаками ОДН является одышка, акроцианоз, потливость, тахикардия, нарушение ритма дыхания и нервно-психического статуса, которые зависят от степени гипоксемии и гиперкапнии, метаболического или смешанного ацидоза.

ОРДС представляет собой один из ведущих патологических механизмов, определяющих риск неблагоприятного течения гриппа у беременных. Развитие ОРДС реализуется за счет вирус-опосредованного цитолиза эпителиоцитов дыхательных путей, в особенности бронхиол и альвеолоцитов. Вследствие этого возникает массивная экссудация богатой белками жидкости из микрососудов в интерстиций, затем в альвеолы и бронхиолы, нарушается продукция сурфактанта, формируются микроателектазы и внутрилегочные шунты, что в конечном итоге приводит к развитию прогрессирующей гипоксемии с последующим повреждением головного мозга и других органов.

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 наличии сопутствующей хронической патологии сердечно-сосудистой системы на фоне тяжелого течения гриппа возможно развитие и гидростатического (кардиогенного) отека легких.

2.4.2 Синдром системной воспалительной реакции («Цитокиновый шторм»)

Интоксикация при гриппе напрямую связана с развитием сначала местной, а затем SIRS. 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 (TNF-

alpha, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IFN, CCR2). Именно эти события предшествуют развитию местной воспалительной реакции и привлечению в очаг воспаления иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и лимфоцитов). Кроме того, проникновение вируса в клетку, как правило, отражается на ключевых биохимических процессах: усиливается перекисное окисление липидов, изменяется протеинкиназная активность и митохондриальное дыхание, активируется апоптоз. Стоит отметить, что вирусы гриппа человека обладают целым набором механизмов регуляции этих биохимических процессов и способны защитить зараженную клетку от разрушающего воздействия факторов иммунной системы. Подобная регуляция осуществляется сугубо в интересах вируса, и наибольший ущерб может достигаться в близлежащих здоровых тканях. В структуре НА и НА наиболее патогенных вирусов гриппа обнаружены домены, обладающие протеолитической активностью [7]. С одной стороны это способствует активации мембранных металлопротеаз и плазминогена, которые ускоряют отщепление секретируемых клеткой цитокинов, а с другой стороны — снижают активность ферментов антиоксидантной защиты клетки, что приводит к дополнительной активации перекисного окисления липидов. Продуктами перекисного

окисления липидов являются высоко реакционноспособные 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, часто именуемая в литературе как «цитокиновый шторм», проявляется резким повышением температуры (более 38°C), «сбоем» механизмов иммунного контроля, нарастанием симптомов интоксикации с вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности. Следствием системной воспалительной реакции являются инфекционно–токсический шок (ИТШ), инфекционно-токсическая энцефалопатия (ИТЭ), отек и набухание головного мозга с развитием или усугублением ОДН.

Существенный вклад в развитие SIRS на ранних стадиях заболевания может внести активация системы интерферона. Известно, что вирусы гриппа являются

эффективными индукторами как интерферона альфа, так и интерферона бета. Локальная продукция интерферонов с одной стороны выполняет защитную функцию и способствует ограничению очага инфекции, а с другой — усугубляет местную воспалительную реакцию и усиливает апоптоз. При развитии инфекции действие интерферонов выходит за пределы очага воспаления и носит уже системный характер, поддерживая SIRS. При гриппе в течение первых часов после инфицирования, в ответ на проникновение вируса в организм человека, развиваются ранние цитокиновые реакции (РЦР), 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 интерферона, играя роль природного его индуктора. Развивается каскад внутриклеточных событий, которые обусловлены индукцией образования ИФН и, благодаря действию 2'-5'-олигоаденилсинтетазы и активации эндонуклеазы, происходит разрушение вирусных информационных РНК. Активированная вирусом протеинкиназа фосфорилирует α -субъединицу фактора, который иницирует трансляцию, что приводит к блокировке синтеза вирусных белков. Все это сопровождается угнетением репродукции широкого спектра РНК и

ДНК-содержащих вирусов за счет прямого внутриклеточного антивирусного эффекта.

Интерфероны (в первую очередь ИФН- β) активируют естественные киллеры (ЕК) и цитотоксические лимфоциты. Таким образом, на начальном этапе инфицирования, благодаря запуску ранних цитокиновых реакций, локально формируется три взаимосвязанных явления:

- внутриклеточная ингибция интерферонами репродукции вирусов;
- удаление посредством ЕК и ЦТЛ 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 классов.

Вместе с тем, описанные эффекты ИФН в ряде случаев недостаточно для завершения инфекционного процесса. В результате развивается острое заболевание, которое сопровождается продукцией каскада ранних

цитокинов (второй этап РЦР), активацией CD4+ и CD8+ Е-клеток с последующим развитием специфического, опосредствованного Т- и В-клеточного иммунитета.

2.4.3 Вторичные осложнения гриппа

Среди вторичных осложнений гриппа у беременных, наибольшее значение имеют: вторичная бактериальная пневмония, осложнения со стороны ЛОР-органов (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы, лакунарная и фолликулярная ангина), бактериальный сепсис, а также целый ряд состояний, обусловленных обострением сопутствующих заболеваний (бронхиальная астма, ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени и почек).

По данным ВОЗ, примерно у 10% всех заболевших и у 50% госпитализированных пациентов с гриппом развивается пневмония. В США сопутствующая гриппу пневмония регистрировалась у 40% госпитализированных пациентов [8]. У 20% больных с гриппом H1N1, помещенных в отделение интенсивной терапии в Новой Зеландии и Австралии, диагностировалась вторичная бактериальная пневмония [9]. В зависимости от характера возбудителя выделяют: первичную вирусную пневмонию, а также вторичную бактериальную и смешанную вирусно–бактериальную пневмонию.

Этиологическими агентами вторичной пневмонии при гриппе являются *S. Pneumonia*, *Chlamydothila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumonia*, *Legionella pneumophilla*. Реже в развитии патологического процесса принимают участие: *Haemophilus influenza*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* (3–5%).

В формировании септического состояния у больных гриппом чаще всего принимают участие *Streptococcus pneumonia*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenza*

2.4.4 Патология беременности и патология плода

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания, как правило, сопряжено с развитием различного рода осложнений. В ряде случаев происходит утяжеление характера течения заболевания с развитием ОДН и SIRS. Кроме того могут появиться и акушерские осложнения в виде кровотечений, интранатальной гибели плода и формирования послеродовых гнойно–септических осложнений. Так неблагоприятные исходы беременности были зарегистрированы во время всех предыдущих пандемий гриппа. Во время пандемии гриппа 1918 года среди беременных женщин достаточно часто отмечалось развитие синдрома потери плода (до 5.6%). Похожая картина наблюдалась и в период азиатской пандемии гриппа 1957 года. По

данным Климова В.А.(2009), при осложненном течении гриппа преждевременные роды возникают у 16,5% рожениц, а частота самопроизвольного прерывания беременности достигает 20-25% [Климов В.А., 2009]. Кроме того у новорожденных отмечается высокая частота регистрации дефектов развития центральной нервной системы и других систем. [22]. Причиной этого явления являются как непосредственно эмбриотоксическое действие вируса на ткани и оболочки плода, так и нарушение маточно-плацентарного кровообращения на фоне интоксикации и гипертермии. В серии исследований, проведенных японскими учеными, доказана возможность развития местной воспалительной реакции в тканях оболочек плода при инфицировании вирусом гриппа типа А. Кроме того, установлена способность вируса гриппа типа А вызывать апоптоз клеток хориона и экспрессию в них генов провоспалительных цитокинов IL-6, TNF- α , IFN- β , а также ряда хемокинов: MCP-1, MIP-1 β , IL-8, GRO- α , GRO- β , ENA-78. Хемокины привлекают в очаг воспаления моноциты и нейтрофилы, которые дифференцируются под действием провоспалительных цитокинов и участвуют в фагоцитозе зараженных вирусом клеток [11]. Подобный механизм развития гриппозной инфекции в тканях оболочек плода может иметь место при тяжелом течении гриппа у

беременных и вносить свой вклад в развитие патологии плода и ухудшение состояния беременной.

Ряд исследователей указывают на возможность трансплацентарной передачи вируса гриппа от матери плоду. Вместе с тем, убедительных данных о возможности внутриутробного инфицирования плода не получено ни в одном исследовании, хотя наблюдения 2009года позволяют предположить, что инфицирование субтипом А(Н1N1) pdm09 может сопровождаться трансплацентарной передачей вируса гриппа от будущей матери к плоду [20].

Наибольшую опасность грипп представляет на ранних сроках беременности, до 12 недель. На этих сроках происходит закладка органов и тканей будущего малыша, поэтому в это время особенно важно благоприятное течение беременности. Далее ребенок только растет и, заболевание гриппом уже не сможет сказаться на структуре органов.

Вместе с тем данные изучения влияния гриппозной инфекции на плод весьма противоречивы. Существуют статистические исследования, доказывающие связь врожденных дефектов плода с перенесенной гриппозной инфекцией на ранних сроках беременности. [22]. Статистически значимая связь установлена для таких дефектов, как расщелина губы с или без волчьей пасти, а также дефектов развития нервной трубки и врожденных пороков сердца. В ряде

исследований установлена возможная связь между перенесенным матерью гриппом и последующим развитием у ребенка лейкемии, шизофрении, болезни Паркинсона и аутизма, различных неврологических заболеваний и метаболических расстройств [22]. Особый интерес представляют клинические наблюдения врачей-гинекологов Красноярского края. У беременных с гриппом в период пандемии 2009–2010 года при ультразвуковом исследовании достаточно часто диагностировалась ретрохориальная гематома. Данная патология встречалась только при наличии гриппа у матери на ранних сроках беременности.

2.5 Лечение гриппа у беременных

Возможные ошибки в тактике ведения беременных, больных гриппом:

- Позднее начало противовирусной терапии;
- Нерациональная противовирусная терапия;
- Недооценка тяжести состояния и недостаточный контроль за состоянием на амбулаторном этапе;
- Поздняя госпитализация в стационар при средних и тяжелых вариантах течения заболевания;
- Поздняя и неадекватная респираторная поддержка;
- Использование антибактериальных лекарственных средств, противопоказанные при

беременности: тетрациклины, доксициклин, фторхинолоны, ко-тримоксазол, сульфаниламиды;

- Нерациональная антибиотикотерапия (комбинация бактериостатических и бактерицидных антибиотиков; форсированная комбинация ампиокса);

- Длительное применение нестероидных противовоспалительных средств, ненаркотических анальгетиков, биогенных стимуляторов.

Далеко не все лекарственные средства, обладающие противовирусным действием в отношении вируса гриппа, могут быть назначены беременным. Одни препараты обладают доказанным токсическим действием на плод, а о безопасности применения у беременных других лекарственных средств в настоящее время просто недостаточно информации.

2.5.1 Противовирусная терапия

Беременным следует назначать противовирусные препараты с первых часов заболевания гриппом. Для проведения адекватной терапии беременные должны госпитализироваться в стационар независимо от характера и тяжести клинических проявлений заболевания и срока беременности. Исследованиями последних лет установлено, что вирус гриппа А (H1N1) в настоящее время чувствителен к ингибиторам нейраминидазы осельтамивиру (Тамифлю®) и занамивиру (Реленза®) и обладает устойчивостью к

препаратам адамантанового ряда Амантадину и Римантадину.

Изучение вопросов терапии гриппа у беременных проводилось в Госпитале для Больных Детей (SickKids) в Торонто и в Японском Институте Лекарственной Информации в Токио. По результатам исследования авторы работы пришли к заключению, что Осельтамивир является препаратом выбора при лечении гриппа, так как имеется больше всего данных по изучению его безопасности и эффективности у беременных, страдающих гриппом. Что касается Занамивира, то, как утверждают авторы исследования, его также можно использовать в качестве противовирусного препарата, хотя данных по его безопасности для беременных меньше. Как показали исследования, только небольшое количество Осельтамивира и Занамивира поступает в материнское молоко, поэтому, если ребенку, находящемуся на грудном вскармливании, требуется лечение, то и ему могут назначаться эти препараты в рекомендуемых дозировках. Science Daily (June 18, 2009).

Ингибиторы нейраминидазы: ингаляционный препарат Занамивир и Осельтамивир высокоэффективны при назначении их в первые 36 часов от начала заболевания [12]. Тем не менее, существуют данные, свидетельствующие о том, что применение противовирусных препаратов в более

поздние сроки (вплоть до 7 дня заболевания) также может быть целесообразным [8].

Циркулирующие в России в 2007–2009 гг. штаммы вируса гриппа менее устойчивы к Занамивиру, чем к Осельтамивиру [13]. Для лечения больных осложненными формами гриппа в палатах интенсивной терапии чаще всего используются 2 формы введения ингибиторов нейраминидазы: ингаляционная (препарат Реленза) и внутривенная (препарат Перамивир). В клинических исследованиях установлено, что применение препарата Осельтамивир для лечения гриппа у беременных не приводит к повышению риска развития осложнений беременности и патологии плода [21].

Как показали исследования последних лет, отечественный препарат Умифеновир (Арбидол) также обладает широким спектром противовирусного действия, в том числе в отношении Осельтамивир– и Занамивир–устойчивых штаммов вируса гриппа. Кроме того, он обладает низкой токсичностью [12], что позволяет использовать его в качестве противовирусного средства для лечения гриппа у беременных. В новой редакции инструкции по применению препарата Умифеновир среди противопоказаний беременность не указывается.

Начиная с 14–ой недели беременности разрешен к применению у беременных интерферон альфа2 b.

В 2009 г были проведены широкомасштабные исследования по изучению характера течения гриппа у беременных с уточнением возможности использования противовирусных препаратов. Так, Alcia M.Siston и ее коллеги из CDC в Атланте, США, в период с апреля по август 2009 года проанализировали данные клинического течения гриппа А(Н1N1)pdm у беременных. Из 509 беременных, переносивших различные формы гриппа, 30 человек умерло (5% из всех зарегистрированных летальных исходов от гриппа за этот период времени). Следует отметить, что в США беременные составляют около 1% населения. Из 509 беременных госпитализированных в клинику, 115 человек поступили сразу в отделение реанимации и интенсивной терапии. Среди умерших беременных, 7,1% были в 1 триместре беременности, 26, 8% — во втором, 64,3% — в третьем. В ОРИТ чаще поступали беременные, которые начинали противовирусную терапию позже 4 дня болезни (56,05%), Беременные, начинавшие лечения со 2 дня болезни, составляли всего 9,4%. В этой связи CDC рекомендует обязательное раннее лечение гриппа, в том числе и сезонного, противовирусными препаратами, а также проведение специфической профилактики гриппа у беременных моновалентной вакциной.

2.5.2 Противовоспалительная и жаропонижающая терапия

Противовирусная терапия у беременных должна сопровождаться назначением патогенетических средств. Известно, что главный симптом любого инфекционного заболевания — лихорадка. Лихорадка, по определению И.И.Мечникова, — это типовая защитно-приспособительная реакция организма, сформировавшаяся в процессе эволюции человека, в ответ на воздействие антигенного раздражителя. Лихорадка, также как и все другие эволюционно выработанные защитные приспособительные процессы, стереотипна, то есть автоматически возникает в ответ на определенный тип раздражения и именно поэтому не может быть целесообразна в каждой конкретной ситуации. 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.

Исследования показали, что гипертермия у беременных в течение первого триместра удваивает 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, может быть снижен путем

применения жаропонижающих препаратов и/или мультивитаминов, содержащих фолиевую кислоту. Препаратом выбора среди всех лекарственных средств, обладающих жаропонижающим действием, является парацетамол, однако возможно применение и некоторых НПВП (ибупрофен, целекоксиб). Комбинированные препараты, позиционируемые как средства от гриппа и простуды, отпускаемые без рецепта врача, использовать не стоит, так как они могут содержать слишком большие дозы парацетамола или ибупрофена.

2.5.3 Антибактериальная терапия

Беременным женщинам, при неосложненном течение гриппа и если они ранее были здоровы, антибактериальная терапия обычно не требуется. Применение антибактериальных препаратов у беременных возможно лишь в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. Препаратами выбора являются антибиотики из группы защищенных аминопенициллинов (амоксиклав) или цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим) в сочетании с макролидами (азитромицин/сумамед/хемомицин, кларитромицин) и карбапенемами (меропенем/меронем, имипенем). Противопоказаны при беременности тетрациклины,

доксциклин, фторхинолоны, ко-тримоксазол и сульфаниламиды.

Беременным на фоне антибиотикотерапии, начиная с 4–5 дня приема препаратов, в случае развития грибковых поражений назначаются антимикотические средства (флюконазол 150 мг/сут, дифлюкан 200–400 мг/сут). Вместе с тем, следует помнить, что антимикотики у беременных применяются только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

2.5.4 Антенатальные кортикостероиды

В современной акушерской практике могут применяться кортикостероиды, например, 2 дозы бетаметазона (12 мг) с интервалом в 12 или 24 часа. Применение кортикостероидов может быть обосновано необходимостью ускорить развитие легких плода в случае угрозы преждевременных родов. В литературе нет убедительных данных о том, что их использование может привести к обострению гриппозной инфекции [14]. В то же время установлено, что повторные дозы кортикостероидов могут привести к вторичной недостаточности надпочечников матери и к патологии плода [15].

3. Рекомендации по ведению беременных, больных гриппом

3.1 Сигнальный надзор за регистрацией случаев гриппа и гриппоподобного заболевания у беременных и порядок оказания медико–санитарной помощи

Богатый опыт по организации медико–санитарной помощи беременным с признаками гриппа или ОРВИ накоплен специалистами здравоохранения и клиницистами Красноярского края. Внедрение целого ряда указаний на основании приказа «О совершенствовании оказания медицинской помощи при инфекционных заболеваниях», приказа «Порядок госпитализации женщин группы риска по материнской смертности», а также положения «О мерах по оказанию медицинской помощи беременным женщинам с острой вирусной инфекцией и гриппом» позволило достичь ощутимых результатов. В течение последних лет не было зарегистрировано летальных исходов от гриппа у беременных. В этой связи мы позволили себе предложить для широкого обсуждения рекомендации по порядку оказания медицинской помощи беременным с гриппозной инфекцией.

Рекомендации по организации медико–санитарной помощи беременным с признаками гриппа или ОРВИ:

1. Все беременные женщины должны быть информированы о необходимости вызова врача терапевта или врача скорой помощи на дом при первичных признаках ОРВИ или гриппа, даже если они оценивают свое состояние как удовлетворительное;

2. Врачи акушеры–гинекологи должны передавать списки беременных женщин на терапевтические участки территориальной поликлиники с целью организации взаимодействия между врачами акушерами–гинекологами и участковыми терапевтами;

3. В период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ рекомендуется организовать подворный обход всех беременных для выявления заболевших и оценки их состояния;

4. Всем беременным и родильницам, заболевшим ОРВИ и гриппом, должна быть предложена госпитализация;

5. В случае отказа от госпитализации беременной женщины с признаками ОРВИ и гриппа участковый терапевт или врач скорой помощи обязательно должен взять письменный отказ от госпитализации и передать сведения о пациентке врачу акушеру–гинекологу и инфекционисту для осуществления ежедневного активного патронажа;

6. Противовирусную терапию назначают при выявлении первых клинических признаков гриппа без

получения результатов лабораторного исследования, подписав при этом информированное согласие.

7. При поступлении в приемно–диагностическое отделение (ПДО) больницы беременной женщины с признаками ОРВИ и гриппа:

- необходимо незамедлительно информировать заведующего ПДО в дневное время или ответственного врача по дежурной бригаде в вечернее, ночное время, выходные и праздничные дни;
- длительность проведения диагностических мероприятий в ПДО не должна превышать 60 минут.

8. Беременные должны госпитализироваться в отдельные палаты и заполнение этих палат должно проводиться одновременно.

9. Лечение и наблюдение беременных, госпитализированных в инфекционное отделение, должно осуществляться врачами–инфекционистами совместно с врачами акушерами–гинекологами, а также терапевтами (пульмонологами);

10. Тяжелые/осложненные формы ОРВИ и гриппа у беременных рекомендуется вести совместно со специалистами перинатального центра.

11. Инфекционные стационары и палаты интенсивной терапии должны иметь необходимое

оборудование для оказания экстренной помощи больным гриппом.

3.2 Тактика обследования беременных с гриппом и принципы диагностики неотложных состояний

3.2.1 Определение случая

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

Опорно–диагностические признаки гриппа при первичном обследовании:

1. Регистрация заболевания в эпидемический сезон;
2. Наличие в анамнезе контакта с больным гриппом;
3. Острое начало заболевания с наличием синдрома интоксикации;
4. Наличие лихорадки;
5. Ведущий синдром поражения респираторного тракта — трахеит (кашель, саднение и боли за грудиной);
6. В динамике заболевания симптомы интоксикации, как правило, опережают развитие

синдромов поражения респираторного тракта;

7. Наличие геморрагического синдрома (носовые кровотечения, мокрота с прожилками крови).

Определение случая ТОРИ (тяжелой острой респираторной инфекции) [18]:

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

- Лихорадка $\geq 38^{\circ}\text{C}$ – по результатам измерения или в анамнезе,
- Кашель,
- Одышка или затрудненное дыхание.

Примечания

- Требование "госпитализации на ночь" означает, что, по мнению лечащего врача, лечение больного должно проводиться 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 случая «гриппоподобного заболевания» [18]:

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

- Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (по результатам измерения), А ТАКЖЕ
- Кашель.

Определение случая ОРИ [18]:

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

- Кашель;
- Боль в горле (фарингит);
- Одышка;
- Острый насморк

А ТАКЖЕ

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

Примечание

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

3.2.2 Лабораторно–инструментальные исследования

Рекомендуется следующий список лабораторно-инструментальных исследований:

1. Клинический анализ крови;
2. Биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий билирубин, ЛДГ, ПТИ, альфа-амилаза, глюкоза, креатинин, общий белок, альбумин, С-реактивный белок);

По показаниям:

- Исследование газового состава крови (парциальное давление кислорода (PO₂), углекислого газа (PCO₂), рН, содержание кислорода (O₂СТ), насыщение кислородом SaO₂, концентрации HCO₃);

- Исследование электролитного состава крови (натрий, калий, кальций, магний, неорганический фосфор, хлориды);

- Исследование уровня факторов свертывания в крови;

3. Общий анализ мочи;
4. Кал на яйца глистов;
5. Кровь на RW, ф-50;
6. УЗИ органов малого таза;
7. Мазок из зева, носоглотки на VL флору;
8. Диагностика гриппа и ОРВИ;
9. ЭКГ (по показаниям);

10. Рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа (по показаниям);

11. Пульсоксиметрия;

Диагностика гриппа и ОРВИ:

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.

В качестве иммунодиагностических тестов могут быть рекомендованы экспресс методы детекции вирусных антигенов (иммунохроматографический, иммуносенсорный, флуорометрический), а также выявление антител в сыворотке крови экспресс-методом ИФА (РИФ), а для ретроспективной диагностики — методом РПГА (парные сыворотки). Серологические методы остаются актуальными в эпидемиологической практике (мониторинг заболеваемости, оценка иммуногенности вакцин,

изучение уровня естественного популяционного иммунитета).

3.2.3 Диагностика респираторных нарушений

Основными клиническими признаками ОДН является одышка, акроцианоз, потливость, тахикардия, нарушение ритма дыхания и нервно-психического статуса, который зависит от степени гипоксемии и гиперкапнии, метаболического или смешанного ацидоза.

Таблица. Диагностика ОДН

Степень ОДН	Диагностические признаки
Первая	Жалобы на ощущение недостатка воздуха, беспокойство, эйфория. Кожа влажная, бледная, с легким акроцианозом. Нарастающая одышка (25–30 дыханий в минуту), умеренное повышение АД. РаО ₂ снижено до 70 мм.рт.ст., РаСО ₂ повышено до 50 мм.рт.ст.
Вторая	Бред, возбуждение, галлюцинации, профузный пот, цианоз, одышка (35-40 дыханий в минуту), тахикардия, артериальная гипертензия. РаО ₂ снижено до 60 мм.рт.ст., РаСО ₂ повышено до 60 мм.рт.ст.
Третья	Кома с клоническими и тоническими судорогами, зрачки широкие, значительный цианоз, дыхание поверхностное, частое (более 40 дыханий в минуту), и только перед

	остановкой сердца дыхание становится редким. АД резко снижено. РаО ₂ менее 50 мм.рт.ст., РаСО ₂ выше 70 мм.рт.ст.
--	---

Таблица. Диагностика ОРДС

Период	Диагностические критерии
1. Скрытый или период действия этиологического фактора (длится около 24 часов)	Нет никаких клинических и рентгенологических проявлений. Может наблюдаться тахипноэ (число дыханий более 20 в минуту)
2. Начальных изменений (1–2 сутки)	Умеренно выраженная одышка, тахикардия. При аускультации легких выслушивается жесткое везикулярное дыхание и рассеянные сухие хрипы. На рентгенограмме легких отмечается усиление сосудистого рисунка, преимущественно в периферических отделах. Газовый состав крови без отклонений от нормы.
3. Выраженных клинических проявлений (3–10 сутки)	Выраженная одышка с участием в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, выраженный диффузный цианоз. При аускультации сердца отмечается тахикардия и глухость сердечных тонов, значительно снижается артериальное давление. При перкуссии легких выявляется притупление перкуторного звука, аускультативно–жесткое дыхание. Появление влажных хрипов и крепитации указывает на появление

	<p>жидкости в альвеолах (развитие альвеолярного отека легких). На рентгенограмме легких выявляется выраженный интерстициальный отек легких, а также двусторонние инфильтративные тени неправильной облаковидной формы, которые сливаются с корнем легких и друг с другом. Очень часто в краевых отделах средней и нижней долей на фоне усиленного сосудистого рисунка появляются очаговоподобные тени. При анализе газового состава крови отмечается значительное снижение парциального давления кислорода (менее 50 мм.рт.ст. несмотря на ингаляции кислорода).</p>
<p>4. Терминальный (7–10 сутки и более)</p>	<p><u>Осмотр</u>: выраженная одышка и цианоз; профузная потливость. <u>Сердечно–сосудистая система</u>: изменения со стороны ССС характеризуются развитием синдрома острого легочного сердца, резким падением артериального давления вплоть до коллапса. При аускультации сердца — тахикардия, глухость сердечных тонов (нередко аритмии), расщепление и акцент 2 тона над легочной артерией. ЭКГ признаки — высокие шпилевые зубцы Р в отведениях 2, 3, aVL, V1-2, выраженное отклонение электрической оси сердца</p>

вправо. Рентгенологические признаки повышения давления в легочной артерии, выпячивание ее конуса.

Дыхательная система: изменения со стороны ДС характеризуются развитием признаков нарастающей легочной гипертензии и дыхательной недостаточности. Отмечается кашель с выделением пенистой мокроты розового цвета. При аускультации легких — большое количество влажных хрипов разного калибра, обильная крепитация. Исследование газового состава крови выявляет глубокую артериальную гипоксемию, гиперкапнию. Исследование кислотно-щелочного равновесия (КЩР) — метаболический ацидоз.

Полиорганная недостаточность: характеризуется нарушением функции почек (олигоанурия, протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия, повышение содержания в крови мочевины, креатинина), нарушением функции печени (желтушность кожных покровов и видимых слизистых, значительного повышения содержания в крови АЛТ, фруктозо-1-фосфатальдозы, лактатдегидрогеназы), нарушением функций головного мозга (заторможенность, головная боль,

	головокружение, клинические признаки нарушения мозгового кровообращения и отека головного мозга).
--	---

Таблица. 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

Таблица. Ключевые клинические и рентгенологические признаки вторичной пневмонии [17]

Диагностический метод	Описание
Опрос жалоб больного	Жалобы на кашель, одышку, отделение мокроты и/или боли в грудной клетке, выраженную слабость, 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 голосового дрожания.
Рентгенография	Очагово–инфильтративные изменения в легких
Лабораторная диагностика	
Клинический анализ крови	Лейкоцитоз более $10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ 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

	<p>тяжелой/осложненной формы необходимо также провести посевы венозной крови (2 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, оно не должно служить причиной задержки начала антибактериальной терапии.</p>
Серологическое исследование	<p>Серологические исследования применительно к наиболее частым возбудителям вторичной пневмонии относятся скорее к эпидемиологическому, нежели к клиническому уровню диагностики.</p>
Исследование плевральной жидкости	<p>Предполагает подсчет лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, определение рН, активности лактатдегидрогеназы, содержания белка, окрашивание мазков по Граму и на кислотоустойчивость, посев для выявления аэробов, анаэробов и микобактерий.</p>
Инвазивные методы	<p>Фибробронхоскопия с количественной оценкой микробной обсемененности полученного материала или другие методы инвазивной диагностики</p>

	(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. Критерии тяжелого течения пневмонии [17]

Клинико–инструментальные	Лабораторные
<p>Острая дыхательная недостаточность:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Частота дыхания > 30 в мин - SaO₂ <90% <p>Гипотензия</p> <ul style="list-style-type: none"> - систолическое АД < 90 мм рт. ст. - диастолическое АД < 60 мм рт. ст. <p>Двух- или много-долевое поражение легких</p> <p>Нарушение сознания</p> <p>Внелегочный очаг инфекции (менингит, перикардит и др.)</p> <p>Анурия</p>	<p>Лейкопения (< 4*10⁹/л)</p> <p>Гипоксемия (PO₂ < 60 мм.рт.ст.)</p> <p>Гемоглобин < 100 г/л</p> <p>Гематокрит < 30%</p> <p>Острая почечная недостаточность (креатинин крови > 176,7 мкмоль/л, азот мочевины > 7,0 ммоль/л)</p>

*примечание:*¹ при наличии хотя бы одного критерия ВП расценивается как тяжелая

3.2.4 Диагностика неотложных состояний, связанных с развитием SIRS

Для своевременной, ранней диагностики сепсиса у больных гриппом, особенно при тяжелом/осложненном течении заболевания, рекомендуются следующие диагностические мероприятия:

- Обязательное бактериологическое исследование мокроты, перед началом антибактериальной терапии;
- Бактериологическое и серологическое исследование крови.

Таблица. Диагностика ИТШ

Стадия	Диагностические признаки
<p>Первая (интоксикация без клинических проявлений)</p>	<p>Озноб с последующим повышением температуры к фебрильным цифрам, тошнота, рвота, возможна диарея. Респираторный алкалоз. Церебральные нарушения в виде беспокойности или заторможенности. АД нормальное.</p>
<p>Вторая (стадия «теплой гипертензии»)</p>	<p>Тахикардия, тахипноэ, гипотония, бледность конечностей с акроцианозом, олигурия, церебральные нарушения. Летальность больных достигает 40%.</p>
<p>Третья («холодная гипотензия»)</p>	<p>Сопорозное состояние, переходящее в кому. Кожа бледная, холодная, может быть петехиальная сыпь. Тахикардия, тахипноэ, олигоанурия. Нарушение терморегуляции — гипотермия. Глубокий метаболический ацидоз. Летальность больных достигает 60%.</p>

3.3 Лечение

Лечение беременных гриппом должно проводиться с обязательным привлечением врачей других специальностей. На период эпидемии гриппа должны быть сформированы бригады в составе:

- 1. Врача–инфекциониста (ответственный врач бригады)**
- 2. Акушер–гинеколога**
- 3. Реаниматолога**
- 4. Пульмолога**
- 5. Кардиолога**
- 6. Гематолога**
- 7. Эндокринолога**
- 8. Уролога**

При поступлении в стационар в приемном отделении первичный осмотр беременной осуществляют врач–инфекционист и акушер–гинеколог. Акушер–гинеколог оценивает характер течения беременности и состояние плода. Врач–инфекционист оценивает тяжесть течения заболевания и решает вопрос о необходимости привлечения других специалистов. В дальнейшем врач–инфекционист и

акушер–гинеколог осуществляют постоянный контроль состояния здоровья беременной с оценкой жизнеспособности плода. Ответственность за ведение пациента в стационаре полностью возлагается на врача–инфекциониста, который для своевременной и качественной диагностики осложнений гриппа может привлекать других специалистов из утвержденной бригады. При отсутствии всех вышеуказанных специалистов в стационаре, на период эпидемии гриппа учреждение заключает договор с многопрофильным стационаром, в штате которого имеются все необходимые специалисты. Врач–инфекционист стационара должен иметь полную информацию о специалистах, которые могут быть задействованы в ведении пациентов.

3.3.1 Противовирусная терапия

Противовирусные препараты необходимо назначить при появлении первых признаков гриппа или ОРВИ.

Рекомендуется назначение одного из перечисленных химиопрепаратов:

1. **Осельтамивир** — препарат выбора из группы ингибиторов нейраминидазы — 75 мг (1 капсула) 2 раза в день в течение 5 дней, при тяжелых/осложненных формах гриппа, доза может быть увеличена до 150 мг 2 раза в день с продлением

курса лечения до 10 дней.

2. **Занамивир** (Реленза) — в виде порошка для ингаляционного применения через дискхалер по 2 ингаляции 2 раза в сутки в течение 5 дней;

3. **Умифеновир** (Арбидол) – с осторожностью в соответствии с инструкцией.

4. Начиная с 14-ой недели беременности в первые часы заболевания и до 3 дня болезни возможно использование **Интерферон альфа-2b** (виферон) в суппозиториях по 500 000 МЕ 2 раза в день.

3.3.2 Противовоспалительная и жаропонижающая терапия

Препаратом выбора в этой группе лекарственных средств является парацетамол, однако возможно назначение и некоторых других НПВП.

- **Парацетамол** — 500–1000 мг до 4 раз в день (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);

- **Целекоксиб** — 100–200 мг 2 раза в день в течение 3-5 дней (Максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме — 400 мг) (исключить применение препарата в 3 триместре);

3.3.3 Антибактериальная терапия

Применение антибактериальных препаратов у беременных возможно лишь в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода. В качестве препаратов выбора могут быть рекомендованы антибиотики из группы защищенных аминопенициллинов (амоксиклав) или цефалоспоринов (цефоперазон/сульбактам, цефтриаксон, цефотаксим) в сочетании с макролидами (азитромицин/сумамед/хемомицин, кларитромицин) и карбапенемами (меропенем/меронем, имипенем).

Антибактериальные лекарственные средства, противопоказанные при беременности: тетрациклины, доксицилин, фторхинолоны, котримоксазол, сульфаниламиды.

Рекомендуемые дозировки некоторых антибактериальных препаратов:

- **Амоксиклав** — в/в по 1,2 г каждые 8 часов;
- **Цефоперазон/сульбактам** — по 1–2 г каждые 8-12 часов;
- **Азитромицин (сумамед/ хемомицин)** — 0,5 г 1 раз в сутки;
- **Кларитромицин** — 0,25 – 0,5 г 2 раза в сутки;
- **Цефтриаксон** — по 2–3 г один раз в сутки в/в;
- **Цефотаксим** — по 3–4 г 2–3 раза в сутки в/в;
- **Меропенем (меронем)** — по 0,5–1,0 г каждые

8 часов в/в;

- **Импипенем** — по 0,5–1,0 г каждые 6-8 часов в/в;

Так как осложненные формы болезни развиваются, как правило, на фоне иммунологической недостаточности, возможно назначение в случае осложненного гриппа иммуноглобулинов: интраглобина (0,1–0,4 г/кг внутривенно однократно) или пентаглобина (по 5 мл/кг в течение 3 дней).

3.3.4 Респираторная поддержка

Лечение беременных с тяжелой/осложненной формой гриппа должно включать в себя наряду с противовирусной и патогенетической терапией также назначение адекватной респираторной поддержки.

1. Ингаляции кислорода

Показания: беременные с тяжелой/осложненной формой гриппа без выраженных респираторных нарушений или с умеренно выраженными респираторными нарушениями.

Описание метода: кислород ингалируют через маску или же носовой катетер со скоростью 5–7 литров в минуту, при необходимости увеличивая до 10 литров в минуту. Перед назначением ингаляции определяют SpO_2 и в последующем через 10–15 минут повторно производят измерение. Положительный терапевтический эффект проявляется в повышении

SpO₂ на 2 и более процентов (PaO₂ более 60 мм.рт.ст., SpO₂ выше 92%).

2. Неинвазивная вентиляция легких

Показания:

- тахипноэ (более 25 движений в минуту) — не исчезает после снижения температуры тела;
- PaO₂ < 60 мм.рт.ст. либо PaO₂/FiO₂ < 300;
- PaCO₂ > 45 мм.рт.ст.;
- pH < 7,35;
- Vt < 4 мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) больного);
- SpO₂ < 92%;

Абсолютные противопоказания:

- отсутствие полной кооперации с больной (выраженная энцефалопатия, отсутствие сознания);
- аномалии и деформации лицевого скелета, препятствующие наложению маски.

Описание метода: неинвазивная масочная вентиляция легких, как правило, проводится в триггерных вспомогательных режимах, большинство из которых (в той или иной форме) реализовано на многих современных аппаратах ИВЛ: Biphasic Positive Airway Pressure (BiPAP), Pressure Support Ventilation (PSV), Proportional Assist Ventilation (PAV), Continuous Positive Airway Pressure (CPAP).

3. Искусственная вентиляция легких

Показания:

- неэффективность проведения неинвазивной вентиляции легких;
- невозможность проведения неинвазивной вентиляции легких (остановка дыхания, нарушение сознания, психики больного);
- нарастающая одышка, тахипноэ (более 35 движений в минуту) — не исчезает после снижения температуры тела;
- $PaO_2 < 60$ мм.рт.ст. либо $PaO_2/FiO_2 < 200$;
- $PaCO_2 > 60$ мм.рт.ст.;
- $pH < 7,25$;
- $V_t < 4$ мл/кг (дыхательный объем (мл) / масса тела (кг) больного);
- $SpO_2 < 92\%$;

Рекомендуемые особенности проведения ИВЛ:

- Положение с приподнятым головным концом кровати на 30° ;
- Удлинение фазы вдоха (Ti:e 1:1 – 1,5:1);
- Инспираторная пауза («плато») не меньше 15% от длительности вдоха;
- Р пиковое < 35 см.вод.ст.;
- Р плато < 30 см.вод.ст.;
- Уровень ПДКВ регулируется по величине SpO_2 (минимально достаточно — 93%) и параметрам

гемодинамики. Алгоритм: 5–8–10 см.вод.ст.;

- Возможно применение периодического раздувания легких (Sigh);

- Если, несмотря на проводимые мероприятия, SpO_2 ниже 93%, необходимо применение увеличенного FiO_2 (до 0,6);

- Если гипоксемия не поддается устранению традиционными и специальными методами ИВЛ, целесообразно использование пронального положения (прон-позиции) (до 12 ч/сут);

- Необходимая минутная вентиляция поддерживается увеличением частоты дыхания при установлении минимального дыхательного объема, исключающего гипоксию (6 мл/кг идеальной массы тела).

Рекомендуемые значения анализируемых параметров:

- PaO_2 (> 60 мм.рт.ст.);
- $PaCO_2$ (35–45 мм.рт.ст.);
- SpO_2 (> 93%);
- pH (> 7,25);
- PvO_2 (> 30 мм.рт.ст.);

Таблица. Алгоритм назначения адекватной респираторной поддержки беременной с тяжелой/осложненной формой гриппа

Метод	Описание
Неинвазивная вентиляция легких	1. Инсуффляция увлажненного O ₂ со скоростью 4-7 литров в минуту через маску или носовой катетер
	2. Самостоятельное дыхание с СРАР (маска, неинвазивная ИВЛ). Предпочтительно использовать режим BiРАР
Инвазивная вентиляция легких	3. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР
	4. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР + IRV (1:1-1,5:1-2:1)
	5. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР + IRV (2:1) + FiO ₂ до 60%
	6. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР + IRV (2:1) + FiO ₂ до 60% + лазикс 0,5-1 мг/кг
	7. Инвазивная ИВЛ + РЕЕР + IRV (2:1) + FiO ₂ до 100%

Постепенное уменьшение уровня респираторной поддержки проводится с помощью режимов вспомогательной вентиляции. Перевод беременной на самостоятельное дыхание может занимать более 40%

общего времени нахождения пациентки на ИВЛ, поэтому роль правильной тактики проведения этого этапа чрезвычайно высока.

Безусловные критерии возможности прекращения респираторной поддержки:

- Четкая положительная динамика по основному заболеванию;
- Спонтанная дыхательная активность;
- Достаточный мышечный тонус.

Дополнительные критерии возможности прекращения респираторной поддержки:

- Отсутствие или значительный регресс воспалительных изменений в легких;
- Отсутствие признаков SIRS (синдром системного воспалительного ответа);
- Стабильная гемодинамика, ЧСС < 120;
- Адекватный диурез;
- Компенсированные сдвиги гемостаза;
- При FiO_2 не более 0,3 в течение суток SpO_2 по пульсоксиметру не ниже 90%, PaO_2 не ниже 80 мм.рт.ст. (PaO_2/FiO_2 не менее 250);
- Восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка;
- При временном переводе на самостоятельное дыхание отношение f/VT меньше 100.

Перед инициацией перевода беременной на спонтанное дыхание, прежде всего, поэтапно следует уменьшить агрессивность применяемой ИВЛ [24]:

1. Проградиентное снижение FiO_2 до 0,5–0,6;
2. Проградиентное (с шагом в 2 см) снижение уровня ПДКВ до 10–12 см.вод.ст.;
3. Снижение FiO_2 до 0,4–0,5, а ПДКВ до 5–8 см.вод.ст.;
4. Подключение режимов вспомогательной вентиляции (SIMV, PSV).

3.3.5 Акушерская тактика

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. Проводить тщательное обезболивание, дезинтоксикационную, антибактериальную терапию, респираторную поддержку, вводить препараты, улучшающие функции фетоплацентарного комплекса. Во втором периоде родов, если существует опасность развития дыхательной и сердечно–сосудистой недостаточности, необходимо исключить потуги путем проведения оперативного родоразрешения — кесарево сечение или при необходимости вакуум–экстракция или акушерские щипцы.

При необходимости оперативного родоразрешения в качестве анестезиологического пособия следует считать предпочтительными методы регионарной анестезии на фоне обязательного применения методов респираторной поддержки.

В случае необходимости проведения преждевременных родов за 24 часа до родов необходимо ввести 2 дозы бетаметазона (12 мг) с интервалом в 12 часов.

Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения. В послеродовом (постабортном) периоде целесообразно назначение утеротоников на 2–3 дня и продолжение лечения гриппа и пневмонии, начатое до родов (выкидыша). Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения должен решаться индивидуально консилиумом врачей.

4. Рекомендации по профилактике гриппа у беременных

4.1 Неспецифическая профилактика

Профилактические мероприятия, направленные на все три звена эпидемической цепи: источник инфекции, механизмы и пути передачи, восприимчивый организм, рекомендуется проводить в соответствии с «Методическими рекомендациями по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике гриппа у взрослых» [19].

Беременным женщинам, входящим в ближайшее окружение лиц, заболевших ОРВИ или гриппом, необходимо проведение противовирусной химиопрофилактики в течение 10 дней (занамивир, осельтамивир, арбидол);

Умифеновир (Арбидол) — при непосредственном контакте с больным гриппом и другими ОРВИ - 200 мг/сут. Курс — 10 дней.

4.2. Специфическая профилактика

Решение о вакцинации инактивированными гриппозными вакцинами беременных и кормящих грудью должно приниматься врачом индивидуально с учетом риска заражения гриппом и возможных

осложнений гриппозной инфекции. Наиболее безопасна вакцинация во втором и третьем триместре.

Американский консультативный комитет по вопросам вакцинации (ACIP) [23] рекомендует вакцинацию против гриппа беременных женщин, которые в момент начала сезона гриппа находятся на 14-й (или больше) неделе беременности. Вакцинация, начиная со второго триместра, объясняется тем, что в первом триместре есть риск самопроизвольного прерывания беременности (выкидыш после вакцинации может быть неправильно истолкован), к тому же вакцинация традиционно не проводится в течение первого триместра. Однако беременные женщины, которые независимо от беременности попадают в группу риска по гриппу, должны быть провакцинированы перед началом эпидемии независимо от срока беременности. Безопасность инактивированной вакцины против гриппа была доказана при вакцинации беременных на разных сроках гестации [24]. При введении в течение 7 лет 2291 дозы инактивированной вакцины против гриппа беременным пациенткам не наблюдалось никакого существенного увеличения неблагоприятных реакций среди 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 женщин. Материнская иммунизация инактивированной трехвалентной противогриппозной вакциной существенно снижает материнскую, эмбриональную и младенческую заболеваемость и смертность, связанную с инфекцией гриппа.

Инактивированные тривалентные полимер-субъединичные гриппозные вакцины Гриппол® и Гриппол плюс представляют собой раствор для внутримышечного и подкожного введения. Вакцины содержат поверхностные гликопротеины (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирионов вируса гриппа типа 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 (Полиоксидоний).

Гриппол® не содержит консервант или содержит консервант тиомерсал (мертиолят $-50,0 \pm 7,5$) мкг) 1 доза вакцины Гриппол® в объеме 0,5 мл содержит: гемагглютинин вируса гриппа подтипа А(Н1N1) — 5 мкг; гемагглютинин вируса гриппа подтипа А(Н3N2) — 5 мкг; гемагглютинин вируса гриппа типа В — 11 мкг; азоксимера бромид (Полиоксидоний) — 500 мкг.

Гриппол плюс не содержит консерванта. 1 доза вакцины Гриппол плюс в объеме 0,5 мл содержит:

гемагглютинин вируса гриппа подтипа А(Н1N1) — 5 мкг; гемагглютинин вируса гриппа подтипа А (Н3N2) — 5 мкг; гемагглютинин вируса гриппа типа В — 5 мкг; азоксимера бромид (Полиоксидоний) — 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 месяцев, в том числе и у пожилых лиц. 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.

К противопоказаниям для применения вакцин семейства Гриппол относят:

1. Аллергические реакции на куриные белки и компоненты вакцины.

2. Острые лихорадочные состояния или обострение хронического заболевания (вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии). При нетяжелых ОРВИ, острых кишечных

заболеваниях вакцинацию проводят после нормализации температуры.

3. Поствакцинальные осложнения на предшествующую вакцинацию: повышение температуры выше $39,5^{\circ}\text{C}$, отек и гиперемия в месте введения свыше 8 см в диаметре.

4. Возраст до 6 мес. (при применении вакцины без консерванта).

5. Возраст до 18 лет (при применении вакцины с консервантом).

Способ применения и дозировки

Вакцинация проводится 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°C в недоступном для детей месте, транспортировать при температуре от 2 до 8°C . Допускается транспортирование при температуре до 25°C в течение 6 часов. 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 выше 37°C вакцинацию не проводят.

В кабинетах, где проводится вакцинация, 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, 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.

5. Список литературы

1. Kelvin K.W. To, Alan K.L. Tsang, Jasper F.W. Chan, Vincent C.C. Cheng, Honglin Chen, Kwok-Yung Yuen. Emergence in China of human disease due to avian influenza A(H10N8) - Cause for concern? *Journal of Infection*. 2014; 1/11: 3.

2. Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A. et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009;325(5937):197-201.

3. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol* 2013 Jun 13.

4. Van Kerkhove M.D., Vandemaele K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011 July; 8(7): e100105.

5. Lim Boon H., Mahmood Tahir A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy. 2010. По данным United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS).

6. Denholm J.T., Gordon C.L., Johnson P.D. et al. Hospitalised adult patients with pandemic (H1N1) 2009 influenza in Melbourne, Australia. *MJA*. 2010; 192 (2): 84-86.

7. Киселев О.И., Покровский В.И. Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии. Изд. «Принт». СПб. 2012. С. 85.

8. Jain S1, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J and al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. N Engl J Med. 2009 Nov 12;361(20):1935-44.

9. The ANZIC Influenza Investigators. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand. N Engl J Med 2009; 361:1925-1934.

10. P. Shears, C. Sluman, D. Harvey. Sever bacterial sepsis associated with influenza: antimicrobial management in adults – clinical guideline, v2. 2012.

11. Noboru Uchide, Kunio Ohyama, Toshio Bessho, Makoto Takeichi, and Hiroo Toyoda. 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.

12. Деева Э.Г. Грипп. На пороге пандемии. Руководство для врачей. Изд. «Геотар - Медиа». 2008. С. 198.

13. Ferraris O., Lina B. Mutations of neuraminidase implicated in neuraminidase inhibitors resistance. J. Clin. Virol. 2008; 41: 13-19.

14. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jul;173(1):322-35.

15. McKenna DS, Glynn MW, Nagaraja HN et al. The effects of repeated doses of antenatal corticosteroids on maternal adrenal function. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;183: 669 – 673.

16. Mollura DJ, Asnis DS, Cornetta R, Feigin DS. Imaging Findings in a Fatal Case of Pandemic Swine-Origin Influenza A (H1N1). *AJR* 2009; 193.

17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. 2006.

18. Руководство Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей. 2011.

19. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / под редакцией академика, профессора А.Г. Чучалина, главного внештатного инфекциониста СЗФО проф. Т.В. Сологуб. 2014.

20. Merih Çetinkaya, Hilal Özkan, Solmaz Çelebi, Nilgün Köksal, Mustafa Hacımustafaoğlu. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant

born to an H1N1-infected mother: placental transmission?
The Turkish Journal of Pediatrics 2011; 53: 441-444.

21. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. BJOG. 2014 Jun;121(7):895-900.

22. Colette Kanellopoulos-Langevin, Stéphane M Caucheteux, Philippe Verbeke, David M Ojcius. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface. Reprod Biol Endocrinol. 2003; 1: 121.

23. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. 2004; 53 (№ RR-6).

24. Englund J.A. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience // Vaccine. 2003; 21: 3460–3464.

Отпечатано в типографии ООО «Студия «НП-Принт»

Печать цифровая. Тираж 100 экз.

Бумага офсетная. Формат 148x210мм.

Подписано в печать 05.12.2014. Заказ № 21014.