

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи

Тарбаева Долгорма Александровна

**БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ ПРИ ГРИППЕ А(Н1N1)PDM09:
КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:
заслуженный врач РФ
доктор медицинских наук,
профессор Т.Е. Белокриницкая**

ЧИТА – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Эпидемиология гриппа у беременных в современных условиях	12
1.2 Факторы риска гриппа у беременных	15
1.3 Особенности клинического течения гриппа у беременных	18
1.4 Акушерские и перинатальные исходы после перенесенного гриппа A(H1N1)pdm09	24
1.5 Роль молекулярно-генетических конфаундеров в развитии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.....	28
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1 Общая характеристика обследованных больных	37
2.2 Общее клиническое обследование	41
2.3 Морфологическое исследование плаценты.....	43
2.4 Патолого-анатомическое исследование.....	44
2.5 Молекулярно-генетические методы исследования	46
2.6 Статистическая обработка полученных результатов	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа A(H1N1)pdm09.....	50
3.1.1 Эпидемиология гриппа у беременных и противоэпидемические мероприятия в условиях пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 в Забайкальском крае	50
3.1.2 Характеристика групп беременных с различным течением гриппа A(H1N1) pdm09	53
3.1.3 Особенности клинической картины гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных.....	63
3.1.4 Осложнения тяжелых и крайне тяжелых вариантов течения гриппа	73
3.1.5 Эффективность профилактических мероприятий у беременных в период пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 в Забайкальском крае	76
3.1.6 Лечение гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных	82
3.2 Беременность и роды в очаге пандемического гриппа	97
3.2.1 Осложнения беременности у женщин, перенесших пандемический грипп A(H1N1)pdm09	97

3.2.2 Особенности течения родов и послеродового периода у женщин, переболевших гриппом	104
3.3 Анализ материнской смертности и случаев, едва не закончившихся летальным исходом (near miss) при гриппе A(H1N1)pdm2009	111
3.4 Морфологическое исследование плаценты в прогнозировании течения постнатального периода при гриппе A(H1N1)pdm09	133
3.5 Перинатальные исходы после перенесенного гриппа A(H1N1)pdm09	141
3.6 Генетические предикторы тяжелого осложненного гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных	154
3.6.1 Генетический полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза при гриппе A(H1N1)pdm09 у беременных	155
3.6.2 Генетический полиморфизм <i>HLADRB1</i> специфичностей у беременных с гриппом A(H1N1)pdm09.....	161
3.7 Прогнозирование течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных.....	166
3.7.1 Прогнозирование развития тяжелых форм у беременных	166
3.7.2 Прогнозирование развития тяжелого гриппа у беременных в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов нарушений гемостаза	168
3.7.3 Прогнозирование развития тяжелого и среднетяжелого гриппа у беременных в зависимости от полиморфизма гена <i>HLA DRB1</i>	170
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ	177
ВЫВОДЫ	228
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	231
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	233
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	236

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности. Грипп является глобальной и достаточно неконтролируемой инфекцией с непредсказуемыми масштабами заболеваемости и смертности в популяции человека, несмотря на достижения последних лет в области молекулярной биологии, генетики и экологии этого вируса [40, 45, 126, 193, 215, 239, 291, 345, 419]. Особенно наглядно это было подтверждено во время последней пандемии (2009–2010 гг.), когда в течение года после ее объявления заболело около 30% населения земного шара. Случаи гриппа, обусловленные новым вирусом, зарегистрированы в 214 странах, 18449 случаев заболевания завершились летальным исходом [44, 50, 97, 110, 120, 123, 127, 154, 157, 228, 233, 252, 298, 394]. Однако вирус A(H1N1)pdm09 продолжает циркулировать и в настоящее время, вызывая тяжелые случаи заболевания со смертельными исходами [75, 164, 52].

К настоящему моменту имеются данные, свидетельствующие о повышенной заболеваемости гриппом беременных, в том числе и вызванным подтипом A(H1N1)pdm09 [15, 140, 173, 206, 250, 268, 323, 411]. Если во время сезонных подъемов заболеваемость беременных женщин составляет 480-1100 на 10 тыс. данной группы, то во время пандемий гриппа она увеличивается в 7,6 раза до 8360 на 10 тыс [312]. Как правило, большую часть беременных женщин, инфицированных вирусом гриппа A(H1N1)pdm09, госпитализировали, т.к. у них чаще отмечалось тяжелое течение заболевания и риск летального исхода существенно превышал таковой в общей популяции [14, 16, 74, 176, 185, 231, 238, 273, 276, 290, 302, 315, 361, 379, 397, 403, 405, 409]. Пандемия «свиного гриппа» привела к увеличению уровня материнской смертности на 12–15%: в России погибли 116 беременных женщин с вирусологически подтвержденным диагнозом, в Украине – 131, в США – 75 [108, 117, 231, 429].

Негативное влияние на плод оказывает как сам инфекционный агент (вирус), так и возникшие осложнения беременности и родов [10, 14, 86, 88, 227, 250,

317, 337]. Преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются в 3 раза чаще, а перинатальная смертность в 5 раз выше [313].

По данным официальной статистики, за период эпидемии (октябрь-декабрь 2009 года) в России переболели гриппом и ОРВИ (суммарно) 13,26 млн человек, что составило 4,09% от общей численности населения [120, 121, 133]. Летальность от лабораторно подтвержденного гриппа А(H1N1)pdm09 в сезон 2009-2010 составила 3,2 % [134].

В Забайкальском крае, первом регионе на территории Российской Федерации, вступившем в пандемию гриппа, за период эпидемии 2009 года переболели гриппом 27,9 % беременных (2394/8570) и 11,8 % (128463/1117308) от общей численности населения. Практически у каждой десятой беременной инфекционное заболевание осложнилось вирусно-бактериальной пневмонией - 9,4 % (225/2394) против 3,8 % случаев в общей популяции (4826/128463), из них в состоянии крайней степени тяжести («near miss» – едва не умершие) находились 8,89 % (20/225) пациенток, летальность от гриппа среди беременных составила 0,12 % (3 случая), в общей популяции 0,05 % (57) [198].

Грипп является типичным многофакторным заболеванием. На сегодняшний день известно более 400 полиморфизмов генов человека, определяющих тяжесть течения различных вирусных инфекций [55, 263, 332]. Анализ случаев материнской смертности в Забайкальском крае, по данным патологоанатомических исследований, показал, что помимо признаков острого респираторного дистресс-синдрома выявлены тяжелейшие проявления геморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [101, 185, 186]. Вероятен вклад различных мутаций в генах факторов свертывающей системы в развитие осложнений, связанных с изменениями гемостаза у беременных с тяжелым течением гриппа. Доказано прогностическое значение генов главного комплекса гистосовместимости (*HLA – Human Leucocyte Antigens*) в формировании групп риска тяжелого течения инфекционных заболеваний. Ген *DR* локуса – *DRB1** – насчитывает более 400 аллельных вариантов и является одним из основных генов иммунного ответа человека [22]. В доступной литературе мы не обнаружили работ по

изучению влияния полиморфизмов генов-кандидатов тромбофилий и гена *HLA DRB1** на тяжесть течения и развитие осложнений гриппа у беременных.

Таким образом, актуальным является системный анализ проблем, связанных с гриппом A(H1N1)pdm09 у беременных: особенностей клинической картины, акушерских и перинатальных исходов, профилактики и лечения гриппа; а также поиск факторов риска тяжелого течения у «едва не умерших» от гриппа и его осложнений беременных, которые позволили бы своевременно проводить необходимые лечебные мероприятия.

Цель исследования: установить особенности акушерских и перинатальных исходов у беременных с гриппом A(H1N1)pdm09 и определить прогностические критерии развития тяжелых форм гриппа A(H1N1)pdm09.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-лабораторные особенности гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных женщин в зависимости от степени тяжести течения инфекции.
2. Установить зависимость тяжести течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных от вида профилактических и лечебных мероприятий.
3. Оценить течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с гриппом A(H1N1)pdm09 в зависимости от тяжести течения гриппа.
4. Исследовать случаи материнской смертности и едва не умерших пациенток («near miss») и установить наиболее значимые факторы риска тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных.
5. Выявить особенности морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с гриппом A(H1N1)pdm09.
6. Установить особенности раннего неонатального периода в зависимости от тяжести течения гриппа A(H1N1)pdm09 матерей.
7. Провести сравнительную оценку распространенности полиморфных вариантов генов-кандидатов нарушений гемостаза у беременных в зависимости от тяжести течения гриппа A(H1N1)pdm09.
8. Определить полиморфные варианты гена HLA DRB1 у беременных женщин, характерные для тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09

9. Разработать прогностические модели тяжелого течения гриппа А(Н1N1)рdm09 у беременных в зависимости от средовых и генетических факторов риска с помощью метода логистической регрессии.

Научная новизна. Доказано, что наличие в дебюте заболевания одышки, геморрагического синдрома, непродуктивного и малопродуктивного кашля, миалгии ассоциировано с развитием осложненного гриппа А(Н1N1)рdm09 у беременных. Наиболее частая локализация пневмонии у беременных при гриппе А(Н1N1)рdm09 – правосторонняя нижнедолевая, крайне тяжелое течение развивается при субтотальной пневмонии.

Тяжелое течение гриппа А(Н1N1)рdm09 у беременных ассоциировано с развитием плацентарных нарушений, хронической гипоксии плода, гестационной анемии, маловодия, преждевременных родов, острого дистресса плода в родах, послеродовых геморрагических осложнений и эндометрита.

Приоритетными факторами тяжелого течения гриппа у едва не умерших беременных (near miss) явились отсутствие профилактических мероприятий, II и III триместр гестации, избыточная масса тела и ожирение, курение, сопутствующие заболевания органов дыхания, наличие инфекций, передающихся половым путем. Выявлено, что материнская смертность при гриппе А(Н1N1)рdm09 связана с поздним обращением за медицинской помощью и началом этиотропной терапии, предшествовавшим самолечением, отсутствием вакцинации от сезонного гриппа и химиопрофилактики.

Морфофункциональными маркерами изменений в плаценте после перенесенного гриппа А(Н1N1)рdm09 являются признаки хронической и острой субкомпенсированной плацентарной недостаточности, аномалии формообразования последа. Риск антенатального инфицирования, гипоксического поражения ЦНС и декомпенсированной плацентарной недостаточности возрастает по мере утяжеления гриппа.

Установлено, что дети, рожденные от матерей, перенесших грипп А(Н1N1)рdm09, относятся к группе риска по осложненному течению постнатальной адаптации и перинатальной заболеваемости.

Впервые определена распространенность полиморфизмов генов факторов протромбина *F2:20210G>A*, Лейден *F5:1691G>A*, проконвертина *F7:10976G>A*, фибринстабилизирующего фактора *F13:103G>T*, фибриногена *FGB:455G>A*, тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2:807 C>T*, тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3:1565 T>C*, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа *PAI-1:675 5G>4G* у беременных с гриппом А(Н1N1)pdm09 и установлено преобладание носительства гетерозиготного генотипа *F7:10976G/A* среди заболевших в сравнении с незаболевшими (17% vs 6,7%). Риск развития тяжелого гриппа в сравнении с легкими и среднетяжелыми формами при носительстве *F7:10976 G/A* увеличивается в 2,4 раза (ОР 1,7). Встречаемость гомозиготного генотипа *PAI-1:675 4G/4G* в группе с тяжелым гриппом была наибольшей (38,8%) по сравнению со среднетяжелым (20,5%) и легким течением (18,9%). Полиморфизм *PAI-1:675 4G/4G* повышает риск развития тяжелого гриппа в сравнении с легким и среднетяжелым вариантами в 1,9 раза (ОР 1,6).

Доказана взаимосвязь геморрагических осложнений при тяжелом гриппе А(Н1N1)pdm09 с носительством полиморфизма *F7:10976 G/A* и *PAI-1:675 4G/4G*.

Впервые изучен полиморфизм гена *HLA DRB1* у беременных с гриппом А(Н1N1)pdm09. Генотип *DRB1*07*15* ассоциирован с осложненным течением гриппа А(Н1N1)pdm09.

Теоретическая и практическая значимость работы. В результате проведенного исследования раскрыты особенности клинической картины гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных и выделены критерии тяжелых форм заболевания, оценка которых возможна с момента обращения за медицинской помощью и поступления в стационар. Выделены группы риска среди беременных по осложненному течению гриппа. Представлены характерные осложнения гестации, родов, послеродового периода у беременных женщин с гриппом А(Н1N1)pdm09, неонатального периода.

Обоснована целесообразность своевременных профилактических и лечебных мероприятий при гриппе А(Н1N1)pdm09 у беременных.

В работе получены новые данные о распространенности полиморфизма гена *DRB1* системы HLA и генов-кандидатов нарушений гемостаза. Носительство *DRB1*07*15*, *F7:10976 G/A*, *PAI-1:6754 G/4G* является фактором риска тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных. Выявленные генотипы предрасположенности позволяют определить категории лиц с высоким риском развития тяжелых форм гриппа до его манифестации. Развитие геморрагических осложнений при тяжелом гриппе у беременных связано с носительством генов *F7:10976 G/A* и *PAI-1:6754 G/4G*.

Предложены модели для прогнозирования тяжелого течения гриппа у беременных, разработанные на основе логистического регрессионного анализа, что позволит усовершенствовать тактику ведения беременных с гриппом на ранних сроках заболевания, а также выявление лиц с наибольшим риском развития неблагоприятных исходов заболевания в межэпидемический период.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных являются II и III триместр гестации, отсутствие профилактических мероприятий и отягощенный преморбидный фон. Беременные, перенесшие тяжелый грипп A(H1N1)pdm09, имеют характерные клинические и лабораторные признаки. Противовирусная терапия, начатая в течение 48 часов от момента заболевания, комбинированная антибактериальная терапия и респираторная поддержка оказывают высокий терапевтический эффект при лечении осложненных форм гриппа у беременных.
2. После гриппа A(H1N1)pdm09, перенесенного при беременности, возрастает частота акушерских и перинатальных осложнений на 41,5% и 23,7% соответственно.
3. Установлена ассоциация носительства полиморфизма *F7:10976G/A*, *PAI-1:6754G/4G*, гена *DRB1* с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09. На фоне носительства *F7:10976G/A*, *PAI-1:6754G/4G* тяжелое течение гриппа сопровождается геморрагическими осложнениями.

4. Прогностическими критериями в оценке риска тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных являются срок гестации на момент манифестации гриппа, индекс массы тела, заболевания сердечно-сосудистой системы, профилактические мероприятия, а также полиморфизмы *F7:10976G/A*, *PAI-1:675 4G/4G* и аллели *15, *04, *03, *01, *07, *08, *11, *13 гена DRB1.

Степень достоверности и апробация работы. Результаты исследования доложены на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Итоги эпидемии гриппа A/H1N1» (Чита, 2010); XVIII Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2011); XV Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2011); XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2012); XVI Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2012); научно-практической конференции с международным участием «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2012); Всероссийской телемедицинской конференции «Актуальные вопросы гриппа и ОРВИ в предстоящем сезоне» 18 октября 2012 года (Москва – Чита, 18 октября 2012); XIV Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013); II Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2014); II межрегиональной конференции «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2014); III краевой конференции акушеров-гинекологов Забайкальского края «Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии» (Чита, 2014); Всероссийской научно-практической конференции «Медицинские технологии и оборудование» (Чита, 2014); VI Азиатско-тихоокеанском конгрессе по контраверсиям в акушерстве, гинекологии и бесплодии (COGI, Хо ши мин, Вьетнам, 2014); III Общероссийском научно-практическом семинаре «Репродуктивный потенциал России: сибирские чтения» (Новосибирск, 2016); IV съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2016); II съезде Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург, 2016).

Основные положения, развиваемые в диссертации, внедрены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии, неонатологии, инфекционных болезней, госпитальной терапии, поликлинической педиатрии, педиатрии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, а также в практику работы медицинских организаций Забайкальского края, оказывающих помощь беременным и родильницам.

По теме диссертации опубликовано 50 научных работ, в том числе 20 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ; 2 монографии, получен 1 патент на изобретение № 201512023/14(032600) «Способ прогнозирования развития тяжелых форм гриппа у беременных».

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 281 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 202 работы отечественных и 229 зарубежных авторов; иллюстрирована 47 таблицами и 25 рисунками.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология гриппа у беременных в современных условиях

Грипп – важнейшая социально значимая инфекция, поскольку является причиной периодического возникновения тяжелых эпидемий и пандемий в связи с высокой изменчивостью его антигенной структуры. В годы эпидемий гриппом переболевает свыше 50% всего населения. В XX столетии были зарегистрированы 3 крупные пандемии гриппа, возникшие в 1918 году (испанка), в 1957 – 1958 гг. (азиатский грипп) и в 1968 году (грипп Гон Конг). Все три пандемии вызваны подтипами вируса гриппа H1N1, H2N2 и H3N3 соответственно [102, 220]. Во всем мире как минимум каждый третий житель, что составляет около 500 млн человек, ежегодно переносит острую респираторную инфекцию или грипп, при этом в 2 млн случаев заболевание заканчивается летальным исходом [247]. По данным исследователей, в России каждый год регистрируется от 27,3 до 41,2 млн случаев респираторных инфекций [40, 44]. Грипп инициирует у 4 — 11% больных развитие осложнений, и у 20-40 тыс. людей заканчивается фатально [12].

В течение многих лет беременные женщины относятся к группе риска по развитию осложнений и материнской смертности, связанных с эпидемией гриппа. Описаны крайне тяжелые формы гриппа у беременных с высоким уровнем летальности, наблюдаемые во время пандемии начала XX столетия [275]. Во время пандемии гриппа в 1918 году материнская летальность составила 27% [275]. Пандемия гриппа A(H2N2) 1957 года унесла из жизни более 50% женщин, находящихся на разных сроках беременности, что составило до 10% всех смертельных случаев от этой инфекции в эпидемический сезон [215, 259, 328,]. В ряде исследований было показано, что во время ежегодных эпидемических вспышек заболеваемость беременных весьма высока и превышает в 2 раза заболеваемость небеременных [249].

В период эпидемии гриппа увеличивается частота дородовых госпитализаций и снижаются показатели здоровья беременных женщин [285]. Данное заключение было сделано на основании существенного увеличения госпитализаций,

связанных с болезнями дыхательных путей, среди женщин, которые были беременны в течение сезона гриппа, в сравнении с годом до зачатия. Это свидетельствует о том, что беременность является независимым фактором для развития инфекции гриппа [66].

Эпидемиологические наблюдения за заболеваемостью гриппом в межпандемический период в высокоразвитых странах за последние 20 лет в сезоны пиковой заболеваемости показали более частые госпитализации беременных по сравнению с обычными женщинами. Так, в Канаде до 60% заболевших гриппом беременных нуждались в госпитализации в связи с развитием у них различной тяжелой патологии органов дыхания [333, 406]. Изучая особенности течения сезонного гриппа у 503 заболевших с 1 ноября 2005 г. до 1 июня 2008 г., Shiley K.T. et al. (2010) показали, что в 381 случае (76%) диагноз был поставлен у госпитализированных пациентов и в 122 (24%) — во время помещения больных в отделение реанимации. Из всех наблюдаемых только 7 пациенток были беременные (1,4%). Ни у одной из госпитализированной беременной с сезонным гриппом тяжелых осложнений, потребовавших пребывания пациента в палате интенсивной терапии, а также летальных исходов зарегистрировано не было [242]. В другом сообщении наблюдали за госпитализированными беременными с диагностированным гриппом А (сезон 2003/2004): 12% женщин заболели пневмонией, однако у них не было выявлено никаких существенных нарушений как в акушерском анамнезе, так и в последующем неонатальном периоде их детей [377].

По данным ежегодных отчетов Канады по госпитализации беременных с респираторными заболеваниями было показано, что за 1994 — 2000 годы около 300 случаев в год были связаны с лабораторно подтвержденным гриппом, 140 из которых приходилось на женщин с сопутствующей акушерской патологией. При этом частота госпитализации таких случаев составляла 150:100 000 всех беременных женщин в год. Наиболее важным фактором риска, приводящим к госпитализации беременных, больных гриппом, являлось обострение существовавшей ранее бронхиальной астмы, которая регистрируется приблизительно с частотой 450 случаев на 100 000 беременных [406]. В ряде работ также упоминается о сомати-

ческих заболеваниях женщин, которые значительно осложняют течение гриппа у беременных: бронхиальная астма, ожирение или сахарный диабет увеличивают частоту госпитализации в 3 - 10 раз по сравнению с небеременными контрольных групп наблюдения [279, 327, 339]. 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 [247].

События, вызванные последней пандемией гриппа, обусловленной циркуляцией вируса штамма A(H1N1)pdm09, показали примерно сопоставимую частоту госпитализаций беременных с тяжелым течением инфекции. В странах Европы и Северной Америки необходимость помещения беременных в стационар регистрировали от 4,3% (Ирландия) до 13% (США) от числа всех госпитализаций населения, связанных с гриппом [230, 233, 247, 260]. Около 60% больных женщин нуждались в интенсивных лечебных мероприятиях [409]. Большинство госпитализируемых беременных находились во втором или третьем триместре, причем до 51 % из них имели различные отягощающие фоновые состояния [203].

Известно, что риск развития тяжелых осложнений гриппа увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации. В обзорном сообщении Ortiz J.R. et al. (2011) отмечено, что число госпитализированных беременных с респираторными гриппоподобными заболеваниями увеличивается в зависимости от срока беременности (1,4% во втором триместре и 4,7% в третьем триместре) [353]. При этом здоровые женщины, находящиеся в третьем триместре беременности, имеют такой же риск по тяжелому течению респираторной инфекции, как небеременные женщины с хронической сопутствующей патологией [353]. Pierce M. et al. (2011) описали исходы беременности 272 женщин, госпитализированных в Великобритании во время второй пандемической волны с подтвержденным гриппом A/California/7/2009(H1N1)v. В структуре выявленной патологии у 14% женщин была бронхиальная астма и у 20% — другие сопутствующие заболевания [366].

Летальность среди беременных с тяжелой гриппозной инфекцией, вызванной вирусом А(Н1N1)pdm09, в разных странах была различной. Так, в Нидерландах смертельных исходов за весь период пандемии зарегистрировано не было. В то же время в других странах Европы летальность от гриппа среди беременных составляла от 0,7% (Греция) до 6,9% (Великобритания) [233, 241, 247, 286]. Rebody R.G. et al. (2010) показали, что за весь пандемический период в Англии летальность среди беременных составила 90:100 000 клинических случаев [361]. В Австралии и США доля умерших беременных среди всех смертельных случаев от пандемического гриппа составляла от 1,6% до 16% [247]. В своей работе Siston A.M. et al. (2010) делают вывод, что большинство смертельных случаев наблюдается в третьем триместре гестации как наиболее критичном периоде беременности для женщины в плане трудности предсказания исхода гриппа [357].

По данным Lim C. et al. (2015), относительный риск госпитализации беременных с гриппом А(Н1N1)pdm2009 был многократно выше, чем у небеременных женщин детородного возраста, и составил 26,3 (95% ДИ: 20,1-34,6). Продолжительность пребывания в стационаре беременных с гриппом в течение 30 дней отмечалась в 2,5 раза чаще, чем у женщин с сезонным гриппом (27 против 12%; ОШ 2,84; 95% ДИ: 2,01-4,02) [289].

1.2 Факторы риска гриппа у беременных

Значение беременности как непосредственного фактора риска тяжелого течения и летального исхода гриппа описано более 500 лет назад и подтверждено в наши дни многочисленными клиническими и эпидемиологическими исследованиями [290].

Многие вопросы, касающиеся непосредственных механизмов, определяющих особую тяжесть течения гриппа при беременности, остаются неясными. Но известно, что это возникает вследствие физиологических изменений в органах дыхания во время беременности: набухание, усиленная васкуляризация, отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей и бронхов, снижение тонуса мышечной оболочки бронхов [10, 326]. Легочный резерв уменьшается, на 15-25%

увеличивается потребность в кислороде, а функциональный остаточный резерв легких снижается, это обуславливает высокую восприимчивость беременных к респираторным заболеваниям и большое число осложнений со стороны легких. По мере прогрессирования гестации происходит углубление реберно-диафрагмального синуса вследствие высокого стояния диафрагмы, поэтому у 50% беременных развивается одышка, и в случае развития пневмонии таким пациенткам чаще требуется респираторная поддержка. В течение 2 недель послеродового или послеабортного периода происходит постепенное восстановление иммунной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, поэтому таких женщин следует отнести к группе повышенного риска по заболеванию гриппом и другими инфекционными заболеваниями [173, 266].

Наблюдающееся в третьем триместре физиологической беременности снижение коллоидно-онкотического давления способствует развитию тяжелых респираторных осложнений, таких как ОРДС и отек легких [269].

Все вышеуказанное способствует снижению дренажной функции и вентиляционных процессов в бронхах, дыхательной поверхности легких, делает дыхательные пути более уязвимыми для предрасполагающих факторов и развития заболевания [10, 181, 197, 326]. Более того, при беременности из-за высокой потребности в кислороде повышена чувствительность к гипоксии. В случае 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 [66]. Активные формы кислорода являются индукторами транскрипционных факторов, регулирующих активность генов, кодирующих продукцию провоспалительных цитокинов. На этом фоне возможно развитие нарушений микроциркуляции и свертывания крови, что приводит к таким грозным осложнениям, как тромбоз легочной артерии. Инфекционно-токсические факторы гриппозной инфекции способствуют возникновению гиповитаминозов и гиперацидоза, что в совокупности с другими нарушениями приво-

дит к различным осложнениям, вплоть до прерывания беременности и гибели плода [67].

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 [335];
2. снижение бактерицидной активности плазмы крови [245];
3. ремиссия аутоиммунных заболеваний [302, 310];
4. подавление Т-клеточного ответа (Th1, Th17, Т-киллеры), снижение функциональной активности НК – клеток при наличии в организме возбудителя инфекционного заболевания [66].

Среди факторов, способствующих развитию иммуносупрессии беременных, можно отметить повышение уровня прогестерона, бета2-микроглобулина, альфа-фетопротеина, изменение общего гормонального фона [43]. 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 [65]. 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, иммуносупрес-

сивный домен был обнаружен и в структуре белков NS1 и NS2 вируса гриппа А(Н1N1) 1918 года и современного пандемического вируса [66, 82]. Очевидно, на физиологическую иммуносупрессию при беременности накладывается воздействие вирусов на иммунную систему. Более того, молниеносное течение гриппа в некоторых случаях у беременных напоминает по клинической картине, динамике развития осложнений и состоянию иммунной системы геморрагическую лихорадку Эбола, характеризующуюся особыми механизмами подавления иммунной системы хозяина [66, 262]. Дополнительный вклад вируса А(Н1N1)pdm09 в функциональную иммуносупрессию при беременности приводит к подавлению неспецифического и специфического иммунного ответа у беременных, что и является причиной осложненного развития пандемического гриппа у них во всех трех триместрах беременности [66].

1.3 Особенности клинического течения гриппа у беременных

Клинические проявления гриппа общеизвестны. Грипп – острое заболевание с коротким инкубационным периодом и внезапным началом, в картине которого выделяют два основных синдрома: интоксикационный и катаральный с поражением верхних дыхательных путей и легких. Помимо основного симптомокомплекса, нередко развиваются геморрагические проявления (носовые кровотечения, микрогематурия, геморрагические высыпания, мелкие тромбозы), изменения сердечно-сосудистой системы (обратимая миокардиодистрофия) [45, 48, 148]. Состояние больного определяется тяжестью заболевания: от гриппа легкой степени тяжести до тяжелого и крайне тяжелого заболевания с выраженными катаральными явлениями, преобладанием в клинической картине высокой степени интоксикации, ведущей к развитию нейротоксикоза, отека легких, поражению сердечно-сосудистой системы и инфекционно-токсическому шоку [348]. Нередко развивается также синдром сегментарного поражения легких (типично одностороннее поражение) с быстрой клинико-рентгенологической динамикой при благоприятном исходе [143]. Ряд исследователей считает, что клинические проявления гриппа А не отличаются от таковых при гриппе В [48, 159]. По другим дан-

ным, клиника гриппа может существенно варьировать в зависимости от серотипа вируса и его вирулентности [40, 70, 254], а также от возраста, иммунного статуса и наличия сопутствующей патологии [229, 345, 382, 426]. При гриппе, вызванном пандемическим вирусом, значительно чаще отмечалось повышение температуры тела выше 39⁰С, чем при сезонных его вариантах, продолжительность лихорадки составила более 5 дней [71, 127, 192]. В то же время, по опубликованным данным ВОЗ, лихорадка при гриппе А(Н1N1)рdm09 может отсутствовать у 15% госпитализированных пациентов [154].

В доступной литературе отсутствуют указания на гендерные различия в течении гриппа. Однако наблюдения, сделанные во время предыдущих пандемий и исследования, проведенные среди беременных женщин с сезонным гриппом, свидетельствуют, что беременные весьма восприимчивы к гриппу, заболевание протекает у них тяжелее, возможно внутриутробное инфицирование плода, развитие тяжелых пневмоний у матери [19, 46, 140, 288]. Сведения литературы указывают, что клиническая картина гриппа А(Н1N1)рdm09 у беременных во многом сходна с симптомами «сезонного гриппа» Н1N1 и Н3N2: лихорадка до 39,5–40,0 °С, головная боль, слабость, сухой кашель, боли в горле, миалгии, затрудненное носовое дыхание. В отличие от «сезонного» гриппа, у четверти пациентов грипп А(Н1N1)рdm09 сопровождается диспепсическими расстройствами: тошнотой, рвотой, диареей [128, 179, 231, 355, 428]. Основные клинические проявления гриппа А(Н1N1)рdm09 у беременных были идентичны таковым в группе женщин, не имеющих беременности [7, 88, 321]. В то же время заболевание протекало чаще в тяжелой форме (29,9% беременных) с явлениями резко выраженной интоксикации, рвотой, гипертермией гектического типа, нарушением сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, пневмония развивалась в 58,2% случаев с явлениями ОДН I–II степени [61, 140, 175, 310, 408]. Особенностью тяжелого течения пандемического гриппа у беременных является отсутствие корреляции между клинической и рентгенологической картиной пневмонии, прогрессирование острого респираторного дистресс-синдрома, требующего постоянной дыхательной поддержки [156, 175]. Гестационный пиелонефрит выявлялся у беремен-

ных при гриппе А(Н1N1)рdm09 в III триместре в 2 раза чаще, чем у здоровых беременных [175]. Физиологические изменения, происходящие в организме при беременности, способствуют развитию тяжелых осложнений при возникновении респираторного заболевания независимо от возбудителя [173].

Характерная особенность гриппа А(Н1N1)рdm09 — раннее появление осложнений. Если при сезонном гриппе осложнения возникают, как правило, на 5-7 день и позже, то при гриппе А(Н1N1)рdm09 осложнения могут развиваться уже на 2-3-й день болезни. Среди осложнений данного вируса гриппа наиболее часто встречаются пневмонии и респираторный дистресс-синдром. В настоящее время при гриппе принято выделять три формы пневмонии: первичная вирусная пневмония, вирусно-бактериальная (вторичная) пневмония, бактериальная (третичная) пневмония [26, 355, 412, 428].

Первичная вирусная пневмония развивается в 1-3-и сутки заболевания, разрушает легочную ткань, не чувствительна к антибиотикам и ведёт к функциональной полиорганной недостаточности (лёгкие, сердце, почки и печень). Данная пневмония связана именно с размножением вируса в легких, сопровождается кашлем с мокротой с прожилками крови. Ухудшение состояния при вирусной пневмонии идёт быстрыми темпами, и у многих пациентов уже в течение 24 часов развивается дыхательная недостаточность, требующая немедленной респираторной поддержки с механической вентиляцией лёгких [26, 97].

Вторичная или вирусно-бактериальная пневмония развивается на 5-7 сутки заболевания, характеризуется резким ухудшением состояния, появлением продуктивного кашля с гнойной мокротой [26].

Третичная пневмония развивается на 2-й неделе заболевания и характеризуется появлением второй волны лихорадки, боли в грудной клетке. Такая пневмония полностью обусловлена бактериальной инфекцией [26].

Приблизительно в 30% случаев у госпитализированных отмечается ко-инфекция вируса гриппа А(Н1N1)рdm09 с вторичной бактериальной флорой (часто регистрировались *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*). Данный факт свидетельствует, что раннее эмпирическое антибактериальное лечение вне-

больничной пневмонии также важно, как и раннее противовирусное лечение [97, 195].

Другие осложнения гриппа А(Н1N1)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 имеющихся заболеваний (например, астмы или сердечно-сосудистых заболеваний).

Наблюдения за беременными, заболевшими гриппом А(Н1N1)pdm09, продемонстрировали, что вирус представляет серьезную опасность даже для абсолютно здоровых беременных [353]. По сравнению с основным населением, большая часть беременных женщин, инфицированных вирусом гриппа А(Н1N1), была госпитализирована. Кроме того, среди беременных женщин отмечалась высокая частота тяжелого течения заболевания, особенно во втором и третьем триместре и при наличии хронических заболеваний. Риск летального исхода среди беременных существенно превышал таковой в общей популяции [176, 185, 238, 276, 290, 302, 337, 361, 379, 405].

Летальный исход - самое трагическое, чем может завершиться беременность, и изучение обстоятельств, приведших к смерти матери, позволяет выявить не только клинические проблемы, но и управляемые факторы на всех этапах диагностики, лечения и реанимации пациентки [49]. При оценке качества родовспоможения традиционно учитывается статистический показатель материнской смертности (МС) в конкретном регионе или городе [92].

В качестве дополнительного резерва снижения уровня МС Европейский регион ВОЗ проводит активную работу по внедрению клинического анализа (аудита) случаев «едва не умерших» женщин [219]. Материнская болезнь, близкая к потере (Near miss maternal morbidity) – это случай, когда женщина была при смерти, но выжила после осложнения, случившегося во время беременности, родов или в течение 42 дней послеродового периода [389]. В то же время «near miss» – это пациентки с органной дисфункцией, требующие интенсивной терапии и перевода в

реанимационное отделение, которые погибли бы при отсутствии проведения соответствующего лечения [1].

Глубокий анализ акушерских случаев, едва не завершившихся летальным исходом, является предметом систематического изучения в большинстве развитых и в значительном числе развивающихся стран. Исследованиям данной проблемы материнской заболеваемости в настоящее время посвящено большое количество зарубежных научных работ и клинических наблюдений, в которых подчёркивается важность глубокого анализа каждого клинического случая после перенесенной акушерской катастрофы и, что не менее значимо, выработки единых критериев (индикаторов) для идентификации этих нозологических форм [213, 329, 340, 341, 351, 427]. В России подобные исследования до настоящего времени крайне ограничены и не носят системного характера [1, 49,107].

Согласно данным ВОЗ (2009), критериями состояния near miss являются [389]:

1. Дисфункция сердечно-сосудистой системы:

- шок,
- сердечный приступ,
- тяжелая гипоперфузия (лактат > 5 ммоль/л или > 45 мг/дл),
- тяжелый ацидоз ($pH < 7,1$),
- продолжительное использование вазоактивных препаратов,
- сердечно-легочная реанимация.

2. Дисфункция дыхательной системы:

- острый цианоз,
- затрудненное дыхание,
- тяжелое тахипноэ (уровень дыхания > 40 вдохов в минуту),
- тяжелое брадипноэ (уровень дыхания < 6 вдохов в минуту),
- тяжелая гипоксемия ($SpO_2 < 90\%$ за 60 мин. или $PAO_2/FiO_2 < 200$),
- интубация и вентиляция, не связанные с анестезией.

3. Почечная дисфункция:

- олигурия, не отвечающая на введение жидкости и диуретики,
- тяжелая острая азотемия (креатинин > 300 мкмоль/мл или $> 3,5$ мг/дл),
- диализ для острой почечной недостаточности.

4. Дисфункция коагуляции:

- неспособность образовывать тромбы,
- тяжелая острая тромбоцитопения (< 50000 тромбоцитов/мл),
- массивная трансфузия крови или эритроцитов (≥ 5 единиц).

5. Печеночная дисфункция:

- желтуха при наличии преэклампсии,
- тяжелая острая гипербилирубинемия (билирубинемия > 100 мкмоль/л или $> 6,0$ мг/дл).

6. Неврологическая дисфункция:

- длительная потеря сознания или кома (длительность > 12 часов),
- паралич,
- неконтролируемые судороги / эпилептический статус,
- полный паралич.

7. Маточная дисфункция:

- гистерэктомия вследствие инфекции матки или кровотечения.

Таким образом, ключевыми особенностями течения гриппозной инфекции при беременности являются [65]:

1. наличие физиологической иммуносупрессии беременных, которая может способствовать 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.

Нами не найдено в доступной литературе анализа случаев «near miss» от гриппа A(H1N1)pdm09, факторов риска развития крайне тяжелых форм у беременных, что важно как при прогнозировании вариантов течения гриппозной инфекции, так и в дальнейшей тактике ведения пациенток.

1.4 Акушерские и перинатальные исходы после перенесенного гриппа A(H1N1)pdm09

Беременные входят в группу лиц высокого риска по неблагоприятному течению респираторных инфекций, среди которых грипп является лидирующим заболеванием, часто заканчивающимся трагично для самой беременной и ее будущего ребенка [188]. Вирусные инфекции в настоящее время рассматриваются как одна из основных причин репродуктивных потерь. С одной стороны, инфекционный агент оказывает непосредственное повреждающее воздействие на плод, а с другой стороны, вызывая значительные изменения в иммунных реакциях материнского организма, ведет к осложненному течению беременности. Экологические особенности современной жизни и урбанизация населения дают реальную основу для частой встречи женщин с различными респираторными вирусами в течение всего срока беременности.

Неблагоприятные исходы беременности были зарегистрированы во время и после всех предыдущих пандемий гриппа. Во время пандемии гриппа 1918 года регистрировался высокий уровень спонтанных аборт и преждевременных родов (до 5,6%) [66, 275, 302, 376]. Причем частота спонтанного аборта существенно возрастает у беременных женщин при развитии у них гриппозной пневмонии (до 50%) [275].

Исследование влияния сезонного гриппа на беременность показали высокую частоту потери плода (самопроизвольный выкидыш, внутриутробная гибель плода, преждевременные роды), рождения маловесных детей, обусловленные внутриутробным гриппозным поражением плода и последа [35, 46, 183, 288, 299]. Прерывание беременности может произойти как в острой фазе инфекции, так и в фазе реконвалесценции вследствие непосредственного эмбриотоксического дей-

ствия вируса на плод и нарушения плацентарного кровотока на фоне выраженной интоксикации и гипертермии [46, 183, 286].

Отечественные авторы, обращавшиеся к проблеме гриппа у беременных до появления пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, отмечали легкое и средней тяжести течение заболевания, констатировали угнетение показателей иммунитета как у матери, так и у плода, и отмечали неблагоприятное влияние заболевания на исход беременности и этиологическую роль вируса гриппа в развитии врожденной прогрессирующей патологии у детей [38, 39, 158, 183].

Влияние вируса гриппа A(H1N1)pdm09 на плод и новорожденного до настоящего времени точно не установлено. При изучении влияния сезонного гриппа на плод установлено, что при данных инфекциях редко развивается вирусемия [46, 88]. Однако при развитии вирусемии возможно гематогенное поражение последа и плода [29]. При этом, чем продолжительнее вирусемия у беременной, тем больше вероятность поражения плода гематогенным путем [36, 47, 29, 183]. Исследование проведенное Мельниковой В.Ф. (1987) доказало возможность развития гриппозного плацентита с характерной морфологической картиной. Было также установлено, что поражение последа вирусами гриппа может существенно сказываться на прогнозе плода и ребенка в неонатальном и постнатальном периоде первых лет жизни [105]. Некоторые авторы считают, что трансплацентарная передача вируса достаточно редка [421]. Однако, даже в отсутствие эмбриональной вирусной инфекции, отрицательные воздействия на плод все же могут иметь место. При исследовании потомства мышей, инфицированных гриппом, выявлены гистопатологические изменения в мозге и поведенческие изменения [375, 412]. Так как РНК вируса гриппа не было обнаружено в эмбриональном мозге, предполагают, что эти изменения могли быть вторичными в ответ на изменения в организме матери, а не в результате прямого вирусного эффекта [412].

Имеются весьма противоречивые данные о том, что заболевание гриппом матери может повышать риск некоторых врожденных пороков развития у детей, таких как атрезия пищевода, анофтальмия или микрофтальмия, расщепление губы или неба, дефект нервной трубки и пороки сердечно-сосудистой системы [173,

248, 272, 326]. Известны случаи повышенного риска развития анэнцефалии в результате эпидемии гриппа в Азии [235, 243, 292]. Другие исследователи не обнаружили никакого риска врожденных аномалий плода, обусловленных вирусом гриппа у матери [359]. Ряд ученых связывают эмбриотоксическое влияние гриппа с лихорадкой у матери, которая часто сопровождает инфекцию [173, 302, 326]. Исследования на животных доказывают, что гипертермия повышает риск развития дефектов нервной трубки [431]. Проведенное в Венгрии исследование типа случай-контроль по изучению врожденных аномалий развития свидетельствует о связи между гриппом у матери на 2-м и 3-м месяцах беременности и врожденными пороками развития у ребенка, такими как расщепление губы или неба, дефект нервной трубки и пороки сердечно-сосудистой системы [326]. В то же время имеется ряд исследований, в которых не обнаружено никакого риска врожденных аномалий плода, обусловленных вирусом гриппа у матери [331, 347].

Смертность детей от больных гриппом матерей была в 2 раза выше, чем от здоровых. Она была выше среднего уровня и достигала 5,4%, когда после перенесенной инфекции беременность и роды протекали без осложнений [183].

Изучение адаптации новорожденных и детей раннего возраста, матери которых перенесли грипп во время беременности, показало, что у большинства грудных детей выявляется отклонение в физическом и умственном развитии. У многих детей отмечают позднее прорезывание зубов, заикание, дефекты речи, эндокринные нарушения, кожно-аллергические заболевания, ОРВИ в периоде новорожденности, пневмонии на фоне вирусной инфекции, относительно высокая заболеваемость и смертность детей в первые 3 года жизни, которая связана с нарушениями в системе иммуногенеза [326].

Установлена связь между перенесенным матерью заболеванием гриппа и развитием в последующем у детей такого заболевания, как лейкемия [325, 418]. 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 [246, 326, 346]. Убедительно доказано, что заболевание женщины гриппом за 2-4 месяца до беременно-

сти является фактором риска возникновения шизофрении у будущего ребенка в зрелом возрасте [221]. Кроме того, в литературе обсуждаются неврологические осложнения гриппа [162, 381]. Нейротропные свойства вирусов гриппа, проявляющиеся у пандемических вирусов, представляют особую опасность при массовом распространении инфекции среди невакцинированных людей [66]. В ряде исследований выявляется возможная связь между перенесенным матерью гриппом и детской лейкемией, шизофренией, болезнью Паркинсона и аутизмом, неврологическими заболеваниями, метаболическими расстройствами [381, 384].

Даже если вирус гриппа не оказывает прямого эмбриотоксического влияния, то лихорадка, которая часто сопровождает инфекцию, имеет неблагоприятные последствия [267, 339]. В большинстве исследований утверждается, что на ранних сроках беременности лихорадка для плода является опасным симптомом, так как в этих случаях наблюдается нарушение в развитии нервной трубки [384]. Развитие именно этих дефектов можно предотвратить путем применения жаропонижающих (парацетамола) средств и фолиевой кислоты [384]. Исследования на животных и эпидемиологические исследования доказывают, что гипертермия повышает риск развития дефектов нервной трубки [324]. Нарушение плацентарного кровотока у беременных при гриппе происходит вследствие интоксикации и гипертермии [299].

Влияние вируса гриппа A(H1N1)pdm09 на плод и новорожденного до настоящего времени точно не установлено. Pierce M. et al. (2011) описали исходы беременности 272 женщин, госпитализированных в Великобритании во время второй пандемической волны с подтвержденным гриппом A(H1N1)pdm09. Перинатальную смертность регистрировали достоверно выше среди младенцев, родившихся от больных гриппом женщин (39:1000 рождений), в сравнении с таким же показателем у детей от неинфицированных гриппом беременных (7:1000 рождений). Высокая смертность была обусловлена в основном за счет увеличения количества мертворожденных детей (27:1000 рождений по сравнению с 6:1000 рождений, соответственно) [366]. Риск осложнений гриппа со стороны плода увеличивался с гестационным возрастом [366].

По данным Австралийской Системы наблюдения из 60 описанных случаев гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных зарегистрированы осложнения в виде мертворождения (7%), младенческой смерти (5%), преждевременных родов (37%) и рождения детей, нуждающихся в пребывании в палатах интенсивной терапии (57%) [238].

Таким образом, гриппозная инфекция опасна как для материнского организма, так и для плода. В научной литературе описаны случаи, когда в третьем триместре гриппозная инфекция приводила к гибели матери, а акушерам удавалось спасти только ребенка [239, 257, 327, 363]. Чаще гипертоксический грипп с пневмонией заканчивается как для матери, так и плода фатальным исходом [376]. Именно поэтому необходимы исследования молекулярных механизмов сочетанной иммуносупрессии у беременных женщин с гриппозной инфекцией для разработки мер управления этими процессами и снижения смертности от этой инфекции [65].

1.5 Роль молекулярно-генетических конфаундеров в развитии гриппа и острых респираторных вирусных инфекций

Анализ структуры заболеваемости и смертности от гриппа в мировой практике основан на изучении возрастного распределения и выявлении групп риска [164, 218, 253, 334, 414, 419]. Вместе с тем, очевидно, что заболеваемость и смертность в существенной степени зависят от генетических особенностей отдельных популяций и этнических групп [115].

Как известно, индивидуальная восприимчивость организма к инфекции определяется совокупностью факторов (патогенность возбудителя, объем инфицирующего материала, реализация возбудителем механизма ускользания от иммунного надзора и т.д.), однако ключевую роль в цепи патофизиологических событий играют индуцированные возбудителем эндогенные реакции, и первой линией реагирования являются система гемостаза и иммунитета. В значительной степени вариабельность ответа на воздействие патогена обусловлена полиморфизмом генов, детерминирующих ключевые реакции врожденного и приобретен-

ного иммунитета. Но, несмотря на очевидный интерес специалистов к этой проблеме [240, 264, 274, 296, 304, 307, 309, 343, 352, 364, 425], остаются нерешенными вопросы, касающиеся предрасположенности и резистентности организма человека к гриппу А(Н1N1)рdm09, приводящие к разным исходам встречи макроорганизма с инфекционным агентом (выздоровление, формирование грозных осложнений, летальный исход).

Молекулярные детерминанты патогенности вируса гриппа детально изучены в опытах *in vitro* [113, 136, 210, 211, 281, 344, 378, 387], а также в сопоставлении с клинической картиной гриппозной инфекции у человека [27, 66, 293, 350]. В то же время молекулярно-генетические особенности иммунного реагирования самого инфицированного вирусом гриппа А(Н1N1)рdm09, изучены к настоящему времени не достаточно, в связи с чем их поиск представляет значительный интерес как для клинической, так и для фундаментальной медицины.

В связи с вышесказанным, поиски генетических маркеров развития осложнений при гриппе А(Н1N1)рdm09 являются перспективными как в теоретическом, так и в практическом отношении. После эпидемии гриппа в Забайкальском крае в 2009 году в ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» проведен ряд исследований в этом направлении.

В работе Гергесовой Е.Е. (2011) установлено, что распределение частот встречаемости полиморфных вариантов генов тромбоцитарного рецептора фибриногена *GPIIIa* (интегрин β_3) (*Leu33-Pro*) и тромбоцитарного рецептора коллагена *GP1a* (интегрин α_2) (*C807-T*) практически не различается среди здоровых лиц и больных гриппом А(Н1N1)рdm09. У больных-носителей гомозиготного 807 TT генотипа тромбоцитарного рецептора коллагена *GP1a* (интегрин α_2) способность тромбоцитов взаимодействовать с лимфоцитами усиливается, а спонтанная и коллаген-индуцированная агрегация снижается [33].

Исследованиями Петрова А.А. и соавт. (2011, 2012) выявлено, что генотип *CC* полиморфизма *CD14 C159T* ассоциирован с тяжелым и осложненным течением гриппа А(Н1N1)рdm09, а гаплотип [*CD14 (159CC); FCGR2A (166Arg/Arg)*] приводит к летальному исходу заболевания. Также обнаружено, что *G*-аллель

полиморфного маркера *TNF α* у больных со средней и тяжелой тяжестью высокопатогенного гриппа встречается чаще, чем у здоровых [32, 135].

Изучению генетического полиморфизма цитокинов и молекул, характеризующих дисфункцию эндотелия при осложнённом течении гриппа А H1N1pdm09, посвящен ряд исследований Романовой Е.Н. (2014) [152]. Показано, что у больных с пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа А(H1N1)pdm09, по сравнению со здоровой популяцией, чаще встречалось гомозиготное носительство аллеля *G* полиморфизма 308 *G/A* гена *TNF- α* и аллеля *C* гена *IL-10* (1082 *G/A*), а также преобладание аномальной гомозиготы полиморфизма *T/T* (786 *C/T*) гена *eNOS*. В то же время при тяжелом течении пневмонии гаплотипы [*TNF* (308 *GG*); *IL10* (819 *CC*); (1082 *GG*)] и [*TNF* (308 *GG*); *IL10* (819 *CC*); (1082 *GG*); *CD14* (159 *C/C*)] были сопряжены с высоким риском развития ОПЛ/ОРДС и летального исхода.

В исследованиях, проведенных Миромановой Н.А. (2015), установлено, что у детей риск развития тяжелых и осложненных вирусно-бактериальной пневмонией форм гриппа А(H1N1)pdm09 увеличивается при носительстве генотипа - 308A/A гена *TNF α* , генотипа -819T/T и генотипа -1082A/A гена *IL10*, генотипа - 197A/A гена *IL17A*, генотипа -161Arg/Arg гена *IL17F*, генотипа -198Asn/Asn гена *EDN1* и генотипа -159C/C гена *CD14* [110].

По данным Емельяновой А.Н. (2009), среди больных гриппом А(H1N1)pdm2009 выявлено преобладание носительства аллелей *T* и генотипов *T/T* полиморфизма промотора гена *IL-2* (*T330G*) и гена *IL-10* (*C819T*) [24].

В настоящее время общепризнана роль тромбофилий в возникновении осложнений и отягощении течения различных заболеваний. Установлено, что любая патология протекает на фоне нарушений в системах гемостаза и иммунитета, состояние которых оказывает значительное влияние на течение заболеваний, эффективность лечения и исход. Под руководством Витковского Ю.А. выполнены популяционные исследования частоты протромботических мутаций *FV* (фактора Лейден), мутация в гене протромбина (*G20210A*), в гене *МТГФР* (*C677T*) среди здоровых и больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга, при нейро-

инфекциях у детей, опухолях легких в этническом и возрастном аспектах [20, 21, 109, 167, 166].

Вместе с тем нарастание тромбогенного потенциала во время беременности — хорошо известный феномен, имеющий важное адаптационное значение и выражающийся в повышении уровня ряда прокоагулянтных факторов, таких как факторы XII, X, IX, VIII, V, VII, фактор Виллебранда, фибриноген [53, 174]. Также имеет место подавление физиологических антикоагулянтных механизмов, что проявляется снижением протеина S и повышением резистентности к протеину С [53]. Результатом этих изменений является незначительная активация внутрисосудистого свертывания крови, наблюдаемая во II и III триместрах беременности. Один из важнейших вопросов, стоящих перед исследователями и практическими врачами, заключается в том, когда физиологическая адаптация системы свертывания крови превращается в патогенетическое звено осложнений беременности и какие воздействия являются ключевыми для инициации каскада свертывания крови. Крайними проявлениями прогрессирования нарушений свертывания крови выступают, с одной стороны, тромбоэмболические осложнения, являющиеся основной причиной материнской смертности в экономически развитых странах Европы, с другой стороны, кровотечения с коагулопатическим механизмом развития. Вместе с тем, акушерские кровотечения остаются основной причиной материнской смертности в Российской Федерации, составляя в разные годы от 17 до 23 % [4, 98].

Механизм действия гриппа A(H1N1)pdm09 на организм человека аналогичен таковому при поражении другими штаммами вируса гриппа. Вирус гриппа оказывает токсическое действие на сосудистую систему, что проявляется повышением проницаемости сосудов, ломкостью сосудистых стенок, нарушением капиллярного кровообращения и развитием геморрагического синдрома [316]. В публикациях Эсауленко Е. В. с соавт. [148] показано, что частота развития геморрагического синдрома не зависит от типа вируса. По данным других исследователей, геморрагический синдром при пандемическом гриппе регистрировался более часто, чем при его сезонных вариантах, выявлялся в 9% случаев у детей первого

года жизни. Другие авторы указывают на развитие геморрагического синдрома при гриппе В у 38,8% пациентов [71]. Отличительной особенностью развития инфекции является формирование пневмонии вирусного генеза и отека легких на 3-6-е сутки после появления первичной симптоматики [31].

При сочетании гриппа и беременности нарушения гемостаза проявляются превалированием множественного тромбоза сосудов почек, гипофиза, миокарда и других органов над геморрагиями, более характерными для токсических форм гриппа [9, 175, 186, 197, 339].

Романовской А.В. с соавт. (2014) изучены клинические и гемореологические особенности течения тяжелых форм ОРВИ и гриппа у беременных. Ими установлено, что ведущим патогенетическим звеном тяжелых форм ОРВИ и гриппа у беременных, определяющим тяжесть клинического течения, развитие таких жизнеугрожающих состояний, как ОРДС, геморрагический синдром, влияющих на исход болезни, является нарушение реологии крови. Изменения гемореологических параметров проявляется ухудшением вязкостных и пластических свойств крови с развитием синдрома повышенной вязкости, нарушением деформируемости эритроцитов, повышением уровня фибриногена, Д-димеров как маркеров тромботического процесса [69].

В то же время развитие гриппа, как и многих других острых респираторных инфекций, создает характерную патогенетическую ситуацию, когда на основные системы пациента добавляется нагрузка, выявляющая скрытые генетические дефекты, компенсированные в условиях обычной жизнедеятельности [31]. Имеются единичные работы по определению связи полиморфизмов генов кандидатов нарушений гемостаза у больных гриппом. Так, в исследовании Кострюковой Е.С. с соавт. (2012) у 25 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа А(Н1N1)pdm09 и в 5 случаях летального исхода был проведен совокупный анализ полиморфизмов генов человека, в том числе относящихся к системам регуляции свертывания крови [31]. В 3 из 5 случаев летального исхода и у 13 из 25 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа А(Н1N1)pdm09 были обнаружены минорные аллели генов протромбина и фибриногена, предрасполагаю-

щих к развитию тромбофилии [31]. Аналогично Петровым А.А. и соавт. (2012) выявлено, что частота встречаемости мутантного аллеля *T* гена *MTHFR C-677T* у больных гриппом А(Н1N1)pdm2009, умерших от ТЭЛА составила 50% [138]. Кроме того А.А. Петровым и соавт. (2012) описан случай злокачественного течения гриппа А(Н1N1)pdm2009 у женщины в послеродовом периоде, осложненного развитием ТЭЛА, ассоциированного с носительством *T*-аллели *MTHFR C677T* [161].

Таким образом, закономерности, обнаруженные даже на ограниченной выборке пациентов с тяжелыми формами гриппа, дают основание предполагать вклад полиморфизмов генов факторов свертывающей системы крови в развитие осложненных форм гриппа.

Попытки найти варианты *HLA* генов, которые ассоциированы с исходом, как благоприятным, так и неблагоприятным, различных инфекционных заболеваний у человека, продолжают в течение многих лет. Найти такие ассоциации довольно трудно, потому что даже сформированные по признаку национальной принадлежности популяционные группы содержат разнообразный спектр вариантов генов *HLA* [22]. Кроме того, гены *HLA* – не единственный фактор, определяющий исход инфекционного процесса. Следует учитывать также, что возникновение ассоциаций вариантов генов *HLA* в процессе эволюции было возможно только с инфекциями, от которых зависело выживание человека до репродуктивного периода и могло влиять на его репродуктивные возможности. Необходимо учитывать также, что в современном мире в арсенале врачей появились сильные противoinфекционные препараты, что также усложняет задачу исследователей по поиску ассоциаций *HLA* и исхода инфекционных заболеваний [22].

В настоящее время имеются единичные работы, посвященные поиску ассоциаций генетической системы *HLA* с острыми респираторными вирусными инфекциями. Ранее Ильинских Н.Н. и соавт. (2013), изучая ассоциации *HLA* и заболеваемость ОРВИ у рабочих нефтегазопромыслов, обнаружили молекулярно-генетические предикторы, которыми явились *A10*, *B18*, *DR1*, а маркерами резистентности оказались антигены *HLA-A9*, *B7*, *B27*, *B40* [100]. В ходе исследо-

ваний Савченко Н.А. [155] было выявлено, что лица, имеющие в фенотипе HLA-B14, являются представителями группы повышенного риска по возникновению повторных ларинготрахеитов при ОРВИ. По результатам исследований Цыбаловой Л.М. (2003) установлено, что индивидуумы, имеющие в фенотипе HLA-B15, являются относительно резистентными к повторным заболеваниям. Заболевания гриппом А, протекавшие с выраженной интоксикацией, температурной реакцией выше 37,5°C, достоверно чаще регистрировались у юношей-носителей HLA-локусов A10, B8, B14. Вместе с тем, среди пациентов с тяжелыми осложнениями гриппа в виде пневмонии со сливной формой инфильтрации HLA-B8 встречался в 2 раза реже, чем в целом в группе госпитализированных в клинику больных. Кроме того, установлен факт высокой частоты встречаемости HLA-B8 и гаплотипа *HLA-A1B8* в группе подростков, не ответивших приростом антигемагглютининов на инактивированную вакцину [184].

Тяжёлый острый респираторный синдром (ТОРС, атипичная пневмония), регистрировавшийся в 2002 году в Китае с летальностью до 4%, был вызван особым типом коронавирусов. Исследования связи *HLA* с ТОРС показали, что с развитием атипичной пневмонии ассоциировано *HLA-B*4601* [216], и, напротив, генам *HLA* 1 класса локуса *C* – *Cw1502* и 2 класса локуса *DR* - **03*01* присвоена протекторная роль [282].

Результаты изучения роли *HLA*, инициированные последней пандемией гриппа, свидетельствуют о том, что основные типы HLA распознают консервативные области вирусных белков, что является основой выработки протективного иммунитета и приводит к элиминации вируса из организма. При этом в пределах отдельных популяций с высокой частотой определенных аллелей *HLA* отчетливо проявляются признаки повышенной чувствительности к гриппу, особенно в условиях пандемий [322]. Проведенный компьютерный анализ связи HLA и географического распределения популяций с различными гаплотипами HLA свидетельствует о том, что сродство консервативных эпитопов к тем или иным подтипам *HLA* является базовым показателем заболеваемости гриппом в отдельных регионах планеты [278]. Более того, выявлена корреляция с тяжестью течения гриппоз-

ной инфекции и *HLA*-аллелями. Более глубокий анализ смертности от гриппа и популяционного профиля *HLA* в расовых/этнических группах населения выявил необычайно высокое преобладание аллелей *A*24* и высокую частоту госпитализаций в палаты интенсивной терапии, а также смертельных исходов от гриппа A(H1N1)pdm09. Близкие данные получены также для фенотипа *A*68:01*, широко распространенного среди коренного населения Северной Америки [322]. Авторы исследования считают, что использование данных по геногеографии *HLA*-аллелей в региональных популяциях может составлять объективную основу для оценки рисков заболеваемости и исходов гриппа, включая потенциальный ущерб от эпидемий гриппа. В исследовании S.A. Webb с соавт. (2009) [237] продемонстрирована преобладающая частота случаев осложненного течения гриппа среди местного населения Австралии и Новой Зеландии, характеризующегося высокой частотой носительства аллеля *HLA A*24*. Смертность от гриппа в этой популяции в 2009 г. была в 3–8 раз выше по сравнению с остальной частью населения [435].

Кроме преморбидного фона, особенностей реакции на вирусную инфекцию в соответствии с особенностями гаплотипа *HLA*, согласно результатам исследований последних 4 лет, особое значение имеет изучение распространенности генотипов *HLA*, повышающих чувствительность к заражению гриппом и предрасполагающих к тяжелому течению этой инфекции, с ориентацией на генетическую разнородность популяций людей, населяющих Российскую Федерацию [284, 297, 306, 354, 407, 413, 416, 422]. Отсутствие таких данных затрудняет прогнозирование заболеваемости гриппом с учетом их влияния на наиболее важные демографические показатели [151]. Как известно, наиболее высокие показатели заболеваемости гриппом регистрировались в стартовых регионах распространения пандемии: в городах Дальневосточного и Сибирского регионов, особенно в Чите (19,2), Магадане (12), Южно-Сахалинске (11,7), которые стали «географическими воротами заноса инфекции» на территорию России [151].

Таким образом, изучение генетического полиморфизма *HLA* у беременных женщин Забайкальского края, перенесших грипп A(H1N1)pdm2009 внесет вклад

в разработку профилактики и системного лечения с учетом предрасположенности к тяжелым осложнениям гриппа среди групп риска и популяции в целом.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных больных

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2013 ред.) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 4 от 17.11.12г.).

Клинические наблюдения проводились в период с ноября 2009 по ноябрь 2015 гг. в Перинатальном центре ГУЗ «Краевая клиническая больница» (главный врач – Шальнев В.А.), ГУЗ «Краевая инфекционная больница» (главный врач – к.м.н. Юрчук С.В.), женской консультации ГУЗ «Городской родильный дом» г. Читы (главный врач – Плоткин И.Б.), ГУЗ «Агинская окружная больница» (главный врач – Цыренов Ц.Б.), ГУЗ «Могойтуйская центральная районная больница» (главный врач - Цоктоев Д.Б.), ГУЗ «Детский клинический медицинский центр г. Читы» (главный врач – к.м.н. Нардина И.В.).

Пациентки с гриппом и здоровые беременные были информированы о целях и дизайне исследования и подписали информированное согласие. Исследование являлось когортным проспективным и ретроспективным, сравнительным на параллельных группах беременных и детей и проводилось в 4 этапа (табл.1).

Таблица 1 - Структура распределения исследуемых лиц по группам наблюдения и этапы исследования

	Беременные с легким течением гриппа	Беременные со среднетяжелым течением гриппа	Беременные с тяжелым течением гриппа	Беременные, незаболевшие гриппом и ОРВИ
1 этап исследования				
Количество женщин, участвовавших в исследовании	76	178	140	101
2 этап исследования				
Изучение случаев материнской смертности и факторов риска тяжелого течения гриппа у «едва не погибших женщин» (near miss)	-	100	3 умершие, 18 едва не умерших пациенток	100
3 этап исследования				
Количество новорожденных детей от женщин, участвовавших в исследовании	76	178	136	101
Количество плацент, подвергнутых анализу	30	40	30	100
4 этап исследования				
Молекулярно-генетические исследования полиморфизмов генов <i>F2, F5, F7, F13, FGB, TGA2, ITGB3, PAI-1</i>	37	83	85	75
Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма гена <i>HLADRB1</i>	30	66	67	44

Для решения поставленных задач на 1-м этапе проведено комплексное обследование 394 беременных и родильниц города Читы и Забайкальского края, находящихся на лечении в Перинатальном центре ГУЗ «Краевая клиническая больница», ГУЗ «Краевая инфекционная больница», ГУЗ «Агинская окружная больница», ГУЗ «Могойтуйская центральная районная больница» в ноябре - декабре 2009 года по поводу гриппа А(Н1N1)рdm09, составивших основную клиническую группу. Диагноз гриппа А(Н1N1)рdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов

и верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). У 90 (22,8%) человек грипп А(Н1N1)pdm09 подтвержден посредством определения РНК вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в носоглоточных смывах методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). У 304 (77,2%) - вирусологические исследования не проводились, так как имелось указание на заражение от лиц с подтвержденным гриппом А(Н1N1)pdm09. При этом все заболевшие имели сходные симптомы и клинические проявления, не выезжали за пределы Забайкальского края в доэпидемический период и во время эпидемии, что послужило основанием для постановки им диагноза «пандемический грипп» и включения их в основную группу (наблюдения).

Оценка степени тяжести гриппа осуществлялась согласно классификации, представленной в Национальном руководстве «Инфекционные болезни» под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. (2009) [201].

Критерии легкого течения гриппа А(Н1N1)pdm09: температура тела нормальная или в пределах $38,0\text{ C}^0$, лихорадка кратковременная (2-3 дня), интоксикационный и катаральный симптомы слабовыражены.

Критерии среднетяжелого течения гриппа А(Н1N1)pdm09: температура тела $38,5 - 39,5\text{ C}^0$, продолжительность лихорадки 4-5 дней, более выраженные интоксикационный (головная боль, головокружение, слабость, потливость, миалгии и артралгии) и катаральный синдромы (сухой или влажный кашель, боль в горле, насморк).

Критерии тяжелого течения гриппа А(Н1N1)pdm09: повышение температуры тела до 40 C^0 и выше, лихорадка более 5 суток, интоксикация выражена еще более резко, чем при среднетяжелой форме, нарушение сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности, признаки пневмонии (первичной или вторичной).

В зависимости от степени тяжести перенесенного гриппа пациентки основной клинической группы распределены в следующие подгруппы:

I подгруппа – 76 пациенток с легким течением гриппа А(Н1N1)pdm09;

II подгруппа – 178 женщин со среднетяжелым гриппом А(Н1N1)pdm09;

III подгруппа – 140 беременных и родильниц с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09, осложненным вирусно-бактериальной пневмонией.

Диагноз пневмонии был подтвержден данными анамнеза, клиникой, рентгенологическими и лабораторными методами.

В группу контроля (сравнения) была включена 101 беременная путем случайного отбора среди женщин, проживающих в г. Чита, состоявших на диспансерном учете в это же время, но не заболевших пандемическим гриппом, сопоставимых по паритету и возрасту с основной группой.

На 1 этапе проводилось изучение клинико-лабораторных особенностей течения гриппа A(H1N1)pdm09 в зависимости от степени тяжести, дана клиническая характеристика беременных в зависимости от возраста, срока беременности, социально-биологических факторов, экстрагенитальной патологии и инфекционного анамнеза. Проведена оценка эффективности профилактических мероприятий в отношении гриппа с помощью проспективно проведенного анкетирования. Ретроспективно проанализировано лечение гриппа при среднетяжелом и тяжелом течении гриппа.

На 2 этапе ретроспективно изучены случаи материнской смертности и факторы риска тяжелого течения пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, случаев едва не закончившихся летальным исходом, «near miss». В исследование была включена 221 беременная женщина. Для анализа причин летальных исходов и установления морфологических особенностей изменений органов и систем были проанализированы амбулаторные карты, обменно-уведомительные карты беременных, истории болезни, истории родов и протоколы патологоанатомических исследований 3 умерших беременных от гриппа A(H1N1)pdm09 в г. Чите и районах Забайкальского края. Параллельно проведен проспективный опрос по специально разработанной анкете и анализ медицинской документации 18 беременных женщин, у которых отмечено крайне тяжелое течение пневмонии, потребовавшее перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии. Согласно критериям ВОЗ они были отнесены к категории едва не умерших («near miss»), поскольку у них отмечалось один или несколько параметров дыхательной дисфункции: острый

цианоз, затрудненное дыхание, тяжелое тахипноэ (уровень дыхания > 40 вдохов в минуту), тяжелое брадипноэ (уровень дыхания < 6 вдохов в минуту), тяжелая гипоксемия ($SpO_2 < 90\%$ за 60 мин. или $PAO_2/FiO_2 < 200$), интубация и вентиляция, не связанные с анестезией [389]. Группы сравнения составили 100 беременных женщин и родильниц со среднетяжелым течением гриппа и 100 беременных, не заболевших пандемическим гриппом, состоявших на диспансерном учете в это же время, отобранных сплошным методом и сопоставимых по возрасту и паритету.

На 3 этапе проведен проспективный анализ клинического течения беременности, родов и послеродового периода в зависимости от степени тяжести гриппа и срока гестации, на котором был перенесен грипп, течения раннего неонатального периода у новорожденных. А также проведен анализ гистологических исследований 100 последов родильниц (основной группы) с гриппом A(H1N1)pdm09 в анамнезе. Для сравнения были взяты 100 последов (контрольной группы) от не заболевших гриппом беременных в этот же период, отобранных сплошным методом.

На 4 этапе для оценки частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов-кандидатов развития осложненных форм гриппа проведены молекулярно-генетические методы исследования полиморфизма генов протромбина *F2:20210G>A*, фактора Лейден *F5:1691G>A*, проконвертина *F7:10976G>A*, фибринстабилизирующего фактора *F13:103G>T*, фибриногена *FGB:455G>A*, тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2:807 C>T*, тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3:1565 T>C*, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа *PAI-1:675 5G>4G*, и полиморфизма гена *DRB1* системы *HLA* (14 специфичностей).

2.2 Общее клиническое обследование

Обследование беременных выполнено по общепринятым схемам в соответствии со стандартами обследования больных гриппом и пневмониями. На каждую пациентку заполнялась специально разработанная нами статистическая карта, в которой указывались паспортные данные, социальное положение, сведения эпи-

демиологического, соматического, акушерско-гинекологического анамнезов, вредные привычки, объективного обследования, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования.

Всем пациенткам проводились общеклинические, акушерские и клинико-лабораторные методы исследования (общий анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, коагулограмма, у 22,8% женщин проведена диагностика гриппа А(H1N1)pdm09 методом ПЦР. Транскутанное измерение насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) при помощи портативного пульсоксиметра «OX-700» (Nihon Seimitsu Socci Co, LTD). При постановке диагноза пневмонии проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, в дальнейшем повторяющаяся в динамике. При подозрении на осложнения со стороны легких и для детализации выявленных изменений также проводилась компьютерная томография.

Оценка внутриутробного состояния плода производилась по данным ультразвукового, кардиотокографического исследований, доплерометрии кровотока в сосудах системы «мать-плацента-плод» [180].

Ультразвуковое исследование проводилось на аппаратах "Logiq 900", "АЛОКА 500". Оценивались основные фетометрические показатели, состояние и степень зрелости плаценты, индекс амниотической жидкости [177, 200]. Оценка эхоструктуры плаценты проводилась по классификации, предложенной Р.А. Grannum et al. (1979) [200].

Допплерометрическое исследование осуществлялось на аппарате "АЛОКА 500". Степень тяжести гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод» оценивалась по классификации М.В. Медведева, Е.В. Юдиной (1999) [200].

Кардиотокографическое исследование проводилось с использованием аппарата Sonicaid Team Fetal Monitor Oxford instrument (Great Britan) в динамике, с интерпретацией данных согласно рекомендациям ВОЗ (2005) [58].

В родах оценивали их динамику, продолжительность, время излития околоплодных вод и их характер, время отделения и выделения последа и объем кровопотери.

Обследование новорожденного проводилось врачом-неонатологом. Оценка новорожденного после рождения осуществлялась по шкале Апгар через 1 и 5 минут, исследовались основные антропометрические показатели новорожденных. Для оценки степени зрелости новорожденного использовали балльную шкалу Ballard (1979) [194]. Для оценки физического развития новорожденного использовались таблицы дентального типа (Мазурин А.В., Воронцов И.М., 2001) и перцентильные кривые физического развития (Гомелла Т.Л., Каннигам М.Д., 1998), для недоношенных детей использовались таблицы Т.Р. Fenton (2003) [194].

2.3 Морфологическое исследование плаценты

Проведен анализ гистологических исследований 100 последов родильниц (основной группы) с гриппом А(Н1N1)рdm09 в анамнезе. Для сравнения были взяты 100 последов (контрольной группы) от незаболевших гриппом беременных в этот же период, отобранных сплошным методом. Морфологические исследования последов произведены в детском отделении ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро г. Читы» (начальник – к.м.н. Н.Н. Чарторижская) по стандартной методике: для гистологического исследования вырезались 5 кусочков последа по 1-му фрагменту пуповины и оболочек и 3 – с материнской поверхности плаценты с фиксацией в 10% растворе формалина. Фиксированный материал проводили через изопропиловый спирт с заключением в гистомикс и приготовлением парафиновых блоков. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином с последующим микроскопическим исследованием и составлением «паспорта» плаценты с использованием экспертно-компьютерной системы прогнозирования состояния здоровья детей [3, 106]. Изменения плаценты и степень их выраженности оценивались по 6 пунктам: внутриутробное инфицирование, аномалии формообразования последа, компенсаторно-приспособительные изменения (КПИ), хроническая и острая плацентарная недостаточность (ПН), нарушение созревания ворсин. В результате комплексной оценки выявлялся риск для плода (минимальный, средний, высокий) постгипоксических поражений центральной

нервной системы (ЦНС), нарушения созревания внутренних органов, антенатального инфицирования и наличия врожденных пороков развития [106].

2.4 Патолого-анатомическое исследование

Проанализированы 3 протокола патологоанатомических исследований умерших беременных женщин в г. Чите и районах Забайкальского края (ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомическое бюро г. Читы», начальник – к.м.н. Н.Н. Чарторижская). Диагноз гриппа А(Н1N1)рdm09 был верифицирован прижизненно в лабораториях г. Читы путем обнаружения вируса в назофарингеальных мазках методом полимеразной цепной реакции. У всех больных диагноз был подтвержден посмертно путем обнаружения в секционных образцах тканей антигенов вируса методом ПЦР в лабораториях ФГУ Центра Госсанэпиднадзора по Забайкальскому краю г. Читы и ФГУП Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора г. Новосибирска. Во всех наблюдениях были оценены макро- и микроскопические изменения в органах и системах. Для гистологического исследования производили забор фрагментов органов, материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем заливали в парафин. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах с окраской гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ванн-Гизону, по Грам-Вейгерту.

Для идентификации миоглобина в просвете канальцев почек использовали метод иммуногистофенотипирования. Иммуногистохимическое исследование было выполнено с использованием парафиновых срезов паренхимы почек (материал из мозговой и корковой зон органа) погибших больных биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом с антителом к человеческому миоглобину (Rabbit Anti-Human Myoglobin Polyclonal Antibody) производства Spring Bioscienc (USA). Отобранные фрагменты почечной ткани размером 1,0x1,0x0,5-1,5x1,5x0,5 см подвергались процедуре фиксации в растворе 10% нейтрального формалина в течение 24-х часов при комнатной температуре. После фиксации материал промывался в течение 1,5 часов в проточной воде. В даль-

нейшем достигалось обезвоживание тканей путем проведения их через спирты возрастающей крепости. Обезвоженные фрагменты почечной ткани подвергали химическому уплотнению путем инфильтрации и заливки в парафин. Для этого была использована готовая гистологическая среда для заливки Histomix (гистомикс; Биовитрум, Россия) с точкой плавления до 54°. Фрагменты из абсолютного спирта переносились в три смеси абсолютного спирта с хлороформом в равных соотношениях сроком на 1 час в каждую. Затем переносились в расплавленный насыщенный раствор гистомикса в хлороформе, где в течение суток они находились в термостате при температуре 37°. Последующая заливка проводилась в термостате при температуре 56° - 58° в трех порциях гистологической среды с экспозицией 1, 2 и 3 часа соответственно. Срезы с блоков толщиной 4-5 мкм изготавливались на ручном микротоме санного типа МС-2 с помощью одноразовых микротомных ножей Feather R35 (Япония). Адгезированные полутонкие срезы на предметных стеклах, имеющих поли-L-лизиновое покрытие, подвергали депарафинизированию в 1,2-диметилбензоле. Для демаскировки антигенов проводили двукратную обработку в микроволновой печи при мощности излучателя 450 Вт в течение 15 минут с интервалом в 4 минуты между процедурами для охлаждения. В дальнейшем срезы инкубировали с первичными антителами в разведениях 1:450 на протяжении 30 минут при температуре 36°C.

В качестве вторичных антител использовали рекомендованную производителем систему Polyvalent HRP DAB (Spring Bioscienc, США), использующую для визуализации реакции раствор диаминобензидина. Последующая докраска срезов, в частности, ядер клеток, осуществлялась водным раствором гематоксилина Гаррисона. Использовались рекомендованные контрольные срезы. Окрашенные срезы тканей заключали в синтетическую монтирующую среду Bio-Maunt (Bio-Optica, Италия).

2.5 Молекулярно-генетические методы исследования

Молекулярно-генетические методы исследования были проведены на базе лаборатории НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В. Говорин).

Молекулярно-генетическое типирование для выявления полиморфизма генов протромбина *F2:20210G>A*, фактора Лейден *F5:1691G>A*, проконвертина *F7:10976G>A*, фибринстабилизирующего фактора *F13:103G>T*, фибриногена *FGB:455G>A*, тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2:807 C>T*, тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3:1565 T>C*, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа *PAI-1:675 5G>4G* проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ООО «ДНК-Технология», Москва). В качестве метода использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ООО «ДНК-Технология», Москва) с использованием комплекта реагентов «КардиоГенетика тромбофилия» (ООО «ДНК-Технология», Москва).

Молекулярно-генетическое типирование для выявления 14 групп аллелей гена *DRB1** главного комплекса тканевой совместимости человека проведено на ДНК, полученной из периферической крови. В качестве метода исследования использована полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени (Амплификатор «ДТ-96», ООО «ДНК-Технология», Москва) с использованием комплекта реагентов для выделения ДНК ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА и ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА (ООО «НПО ДНК-Технология»).

2.6 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета статистических программ Microsoft Excel и Statistica, версия 6.1 (StatSoft) и выполнена в Центре БИОСТАТИСТИКА (руководитель к.т.н. В.П. Леонов, г. Томск). Перед проведением расчетов все вариационные ряды тестировались на

нормальность при помощи расчета статистики Колмогорова-Смирнова, а также методом оценки коэффициентов асимметрии и эксцесса. При нормальном распределении признака использовали параметрические методы статистики. В случае, если распределение признака было асимметричным, применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия количественных показателей между несколькими группами использовались критерий Краскела-Валлиса, Ван дер Вардена и медианный тест. Для сопоставления двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни и T-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных показателей применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значение χ^2 , достигнутый уровень значимости (p) и показатель интенсивности связи V-Крамера (табл. 2).

Таблица 2 - Интерпретация значений критерия V Крамера

Значение критерия V Крамера	Сила взаимосвязи
<0,1	Несущественная
0,1 – <0,2	Слабая
0,2 – <0,4	Средняя
0,4 – <0,6	Относительно сильная
0,6 – <0,8	Сильная
0,8 – 1,0	Очень сильная

Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$ [147].

Оценка факторов риска проводилась с помощью вычисления отношения шансов (ОШ) [90, 147]. ОШ - отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой группе или отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет. Значения ОШ от 0 до 1 соответствуют снижению риска, более 1 — его увеличению. ОШ равное 1 означает отсутствие эффекта.

$$\text{ОШ} = \frac{A/B}{C/D};$$

где А и В – число больных с наличием/отсутствием анализируемого фактора; С и D – число лиц с наличием/отсутствием данного фактора в контрольной группе.

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значениям при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса [104]. Частоты HLA-генов вычисляли по формуле, описанной P. Mattiuz et al. (1970) [54]. Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине относительного риска заболевания (ОР) [147]. ОР — отношение частоты изучаемого исхода среди лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся определенному воздействию. Относительный риск показывает силу связи между воздействием и заболеванием.

$$OR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$$

где А и В – число больных с наличием/отсутствием анализируемого генотипа; С и D – число лиц с наличием/отсутствием данного генотипа в контрольной группе.

Логистический регрессионный анализ проведен при помощи пакета статистических программ Statistica 6,1 (StatSoft). В математическую модель включались лишь те показатели, которые продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции с результирующим (зависимым) признаком [93, 147].

Для построения модели прогноза по средовым факторам использованы качественные признаки как потенциальные предикторы развития тяжелых форм гриппа: национальность, возраст, срок гестации на момент заражения гриппом, индекс массы тела (индекс Кетле кг/м²), факт курения в анамнезе, инфекции, передающиеся половым путем, в анамнезе, болезни органов дыхания, мочевыводящих путей, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринные заболевания, указание в анамнезе на профилактику гриппа у 495 беременных, из которых 394 пациентки с клинически верифицированным диагнозом: «пандемический грипп А(Н1N1)pdm09» и 101 здоровая женщина.

Для построения математической модели прогнозирования развития тяжелого гриппа у беременных в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов нарушений гемостаза использованы результаты генотипирования 280 женщин, из ко-

торых 37 беременных перенесли грипп легкой степени, 83 - средней степени, 85 - тяжелой и 75 не заболевших гриппом и ОРВИ женщин.

Для построения математической модели прогнозирования тяжелого и среднетяжелого гриппа у беременных в зависимости от полиморфизма гена HLA DRB1 использованы результаты генотипирования 207 женщин, из которых 67 женщин перенесли грипп тяжелой степени, 66 – средней степени тяжести, 30 – легкой степени и 44 женщин, которые в эпидемию 2009 года были беременными и не заболели гриппом A(H1N1)pdm09 и ОРВИ.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1)pdm09

3.1.1 Эпидемиология гриппа у беременных и противоэпидемические мероприятия в условиях пандемии гриппа А(Н1N1)pdm09 в Забайкальском крае

Забайкальский край одним из первых на территории Российской Федерации вступил в пандемию гриппа: с начала октября (41 неделя) 2009 года было зарегистрировано превышение порогового уровня заболеваемости населения гриппом А(Н1N1)pdm09 и сезонным гриппом, что явилось началом эпидемического подъема заболеваемости, в дальнейшем число заболевших гриппом превысило эпидемический подъем в 8,7 раза. 26 октября 2009 года в крае была объявлена эпидемия гриппа, продолжительность которой составила 12 недель [79]. В 14 из 33 районов края она составила 7 недель, в 6 районах – 8 недель, в 8 районах – 9 недель, в 2 районах – 10 недель, в 2 районах – 11 недель. Вовлечение административных территорий края в эпидемический процесс происходило постепенно. Первыми в эпидемию с 41-й недели одновременно с г. Чита вступили 2 района, в 42-ю неделю – 7 районов, 43-ю неделю – 11 районов, в 44-ю неделю – 8 районов, в 45-ю неделю – 3 района (рис. 1).

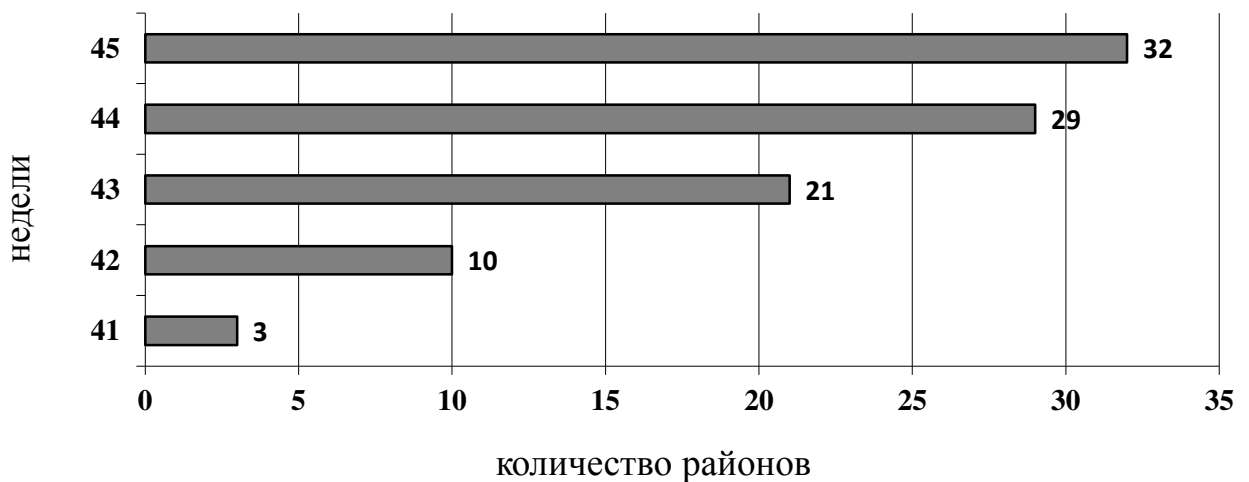


Рисунок 1 - Вовлечение территорий Забайкальского края в эпидемию гриппа

С первых дней эпидемии стало очевидно, что группой высочайшего риска по тяжести течения гриппа и развитию его осложнений являются беременные женщины [14, 15]. Максимальный показатель ежедневного темпа прироста заболеваемости среди взрослых в разгар эпидемии в Забайкальском крае составил 67,0%, а среди беременных достиг 111,4% (рис. 2).

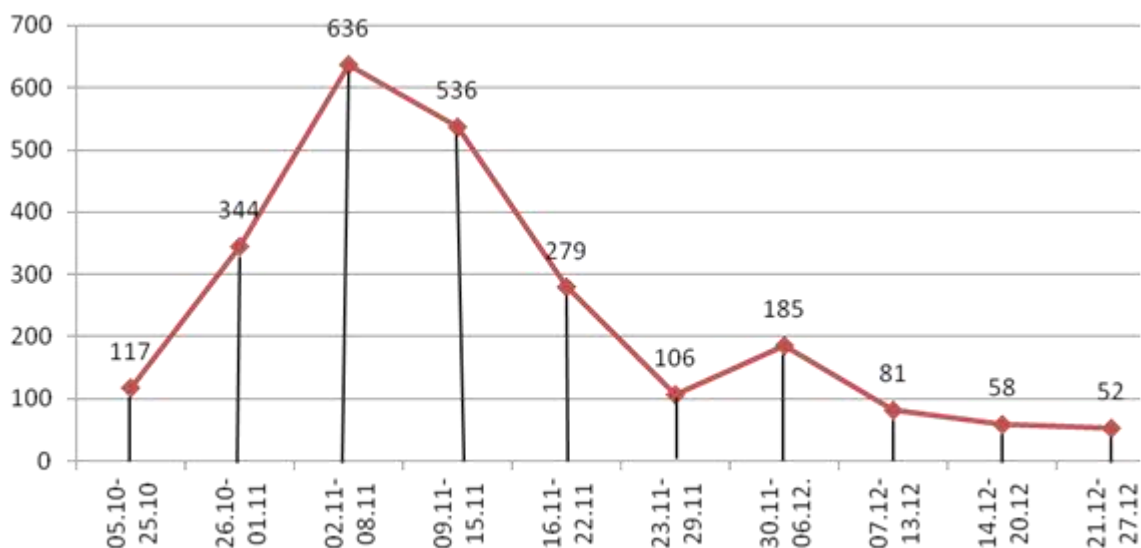


Рисунок 2 - Распределение количества заболевших беременных в Забайкальском крае по неделям эпидемии

На фоне эпидемического подъема заболеваемости, согласно распоряжению Министерства здравоохранения Забайкальского края от 27.10.2009 г. № 968 «О профилактике гриппа среди беременных женщин», были прекращены посещения беременными женских консультаций [122].

Ежедневно по специально разработанному опроснику участковые врачи-акушеры-гинекологи и акушерки проводили мониторинг состояния беременных и информировали беременных о мерах профилактики пандемического гриппа по мобильной и стационарной телефонной связи.

Большинство включенных в настоящее исследование беременных были проинформированы врачами и акушерками женских консультаций о симптомах гриппа A(H1N1)pdm09, необходимости своевременного обращения за медицинской помощью при первых клинических симптомах заболевания.

Учитывая высокую потребность в госпитализации беременных, нуждающихся в оказании квалифицированной стационарной помощи, было принято решение о выписке максимального количества больных, прекращении плановой госпитализации и развертывании коек для лечения больных гриппом и ОРВИ на базе ГУЗ «Краевая клиническая больница» (приказ Министерства Здравоохранения Забайкальского края от 28.10.2009 г. №972 "О госпитализации больных ОРВИ, гриппом и пневмониями на период эпидемического подъема острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа А/Н1N1/09") [122]. Дополнительно приобретены пульсоксиметры, небулайзеры, кислородные маски, назальные канюли и аппаратура для ИВЛ. Массовое поступление в стационар больных в тяжелом и среднетяжелом состоянии с признаками дыхательной недостаточности, которым требовалось динамическое врачебное наблюдение и респираторная поддержка, определило необходимость организации палат респираторной терапии, где проводили кислородотерапию и ингаляции небулайзерами. На фоне регистрации пика заболеваемости в экстренном порядке в стационаре развернуто 500 коек для лечения больных гриппом и ОРВИ, в том числе 340 коек для лечения беременных женщин. Для развертывания инфекционных коек из 23 клинических отделений было задействовано 13, отделение реанимации и интенсивной терапии на 15 коек и перинатальный центр. Концентрация беременных с гриппом в одном стационаре способствовало скорейшему внедрению схем ведения, а также оптимальному использованию лекарственных препаратов и оборудования для респираторной терапии [15]. Особое внимание было уделено вопросам разграничения потоков поступающих в приемное отделение пациентов, выделение отдельного помещения с изолированным входом для поступления соматических больных. При транспортировке больных использовались меры профилактики (ношение маски вне своей палаты). Размещение беременных в палатах предусматривало строгое соблюдение цикличности заполнения палат (площадь на 1 койку составило 7,8 м²). За каждым хирургическим отделением, осуществлявшим лечение пациентов с острыми пневмониями, были закреплены консультанты врач-терапевты и акушеры-гинекологи. С учетом ограничения передвижения пациен-

тов по стационару изменены режимы работы отделений функциональной диагностики и клинической лаборатории [122].

Всего за период эпидемии в Забайкальском крае зарегистрировано 128463 случая гриппа и ОРВИ. Показатель заболеваемости в крае составил 11,5%, с колебаниями от 6,2% (в Балеysком районе) до 19,4% (в Каларском районе). Выше краевого показателя заболеваемость зарегистрирована на 7 административных территориях (Каларский, Сретенский, Дульдургинский, Агинский, Могочинский, Ононский, Петровск-Забайкальский районы). В 0,7% (876/128463) случаев лабораторно подтвержден грипп А(Н1N1)pdm09, из них 57% (497/876) в городе Чите и 43% (378/876) в 27 районах Забайкальского края. В целом в период эпидемии переболело гриппом 27,9% беременных (2394 из 8570) из числа состоявших на диспансерном учете в женских консультациях Забайкалья. У 9,4% (225/2394) беременных инфекционное заболевание осложнилось вирусно-бактериальными пневмониями [14].

3.1.2 Характеристика групп беременных с различным течением гриппа А(Н1N1) pdm09

Возраст обследуемых женщин колебался от 15 до 43 лет. При сравнении групповых средних по возрасту обнаружены статистически значимые различия (значения достигнутого уровня статистической значимости по критериям Краскела-Валлиса и Ван дер Вардена $p < 0,001$). Так, средний возраст незаболевших женщин составил - 25,4 [95% ДИ: 24,6; 26,3] лет, у пациенток с легким течением гриппа А(Н1N1)pdm09 – 26,8 [95% ДИ: 25,6; 28,1] лет, со среднетяжелым течением гриппа - 26,3 [95% ДИ: 25,5; 27,2], с тяжелым течением гриппа - 24,2 [95% ДИ: 23,3; 25,1] года (рис.3).

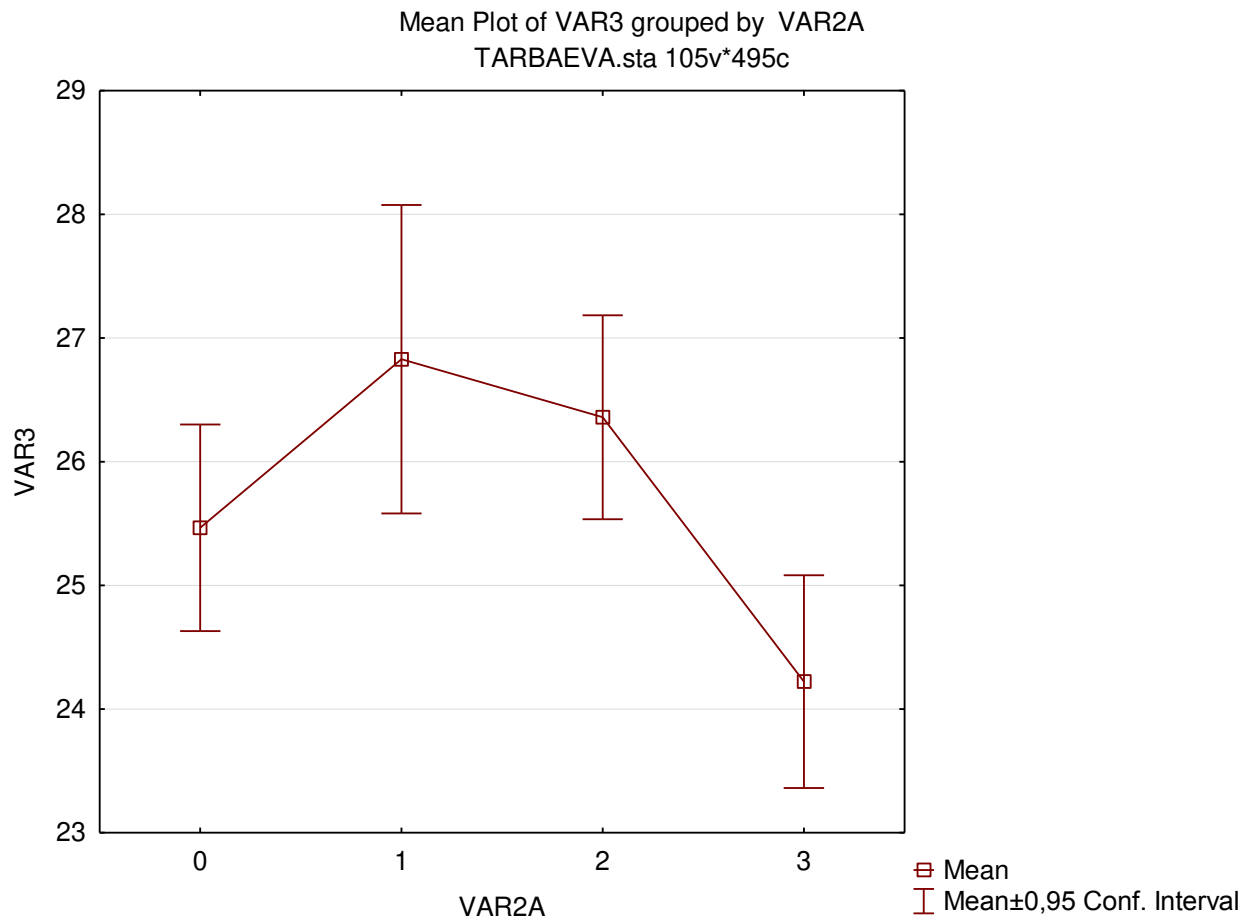


Рисунок 3 - График сравнения групповых средних по возрасту

Примечания: VAR2A = 'Степень гриппа': 0 - незаболевшие беременные, 1- с легким течением гриппа, 2 - со среднетяжелым гриппом, 3 - с тяжелым гриппом; VAR3 = 'Возраст пациентки'; Mean - среднее значение; Mean±0,95 Conf. Interval - 95% доверительный интервал.

В соответствии с этими результатами, мы распределили пациенток по возрастным категориям до 20 лет, 20-24 года, 25-29 лет, 30-35 лет и старше 35 лет (рис. 4).

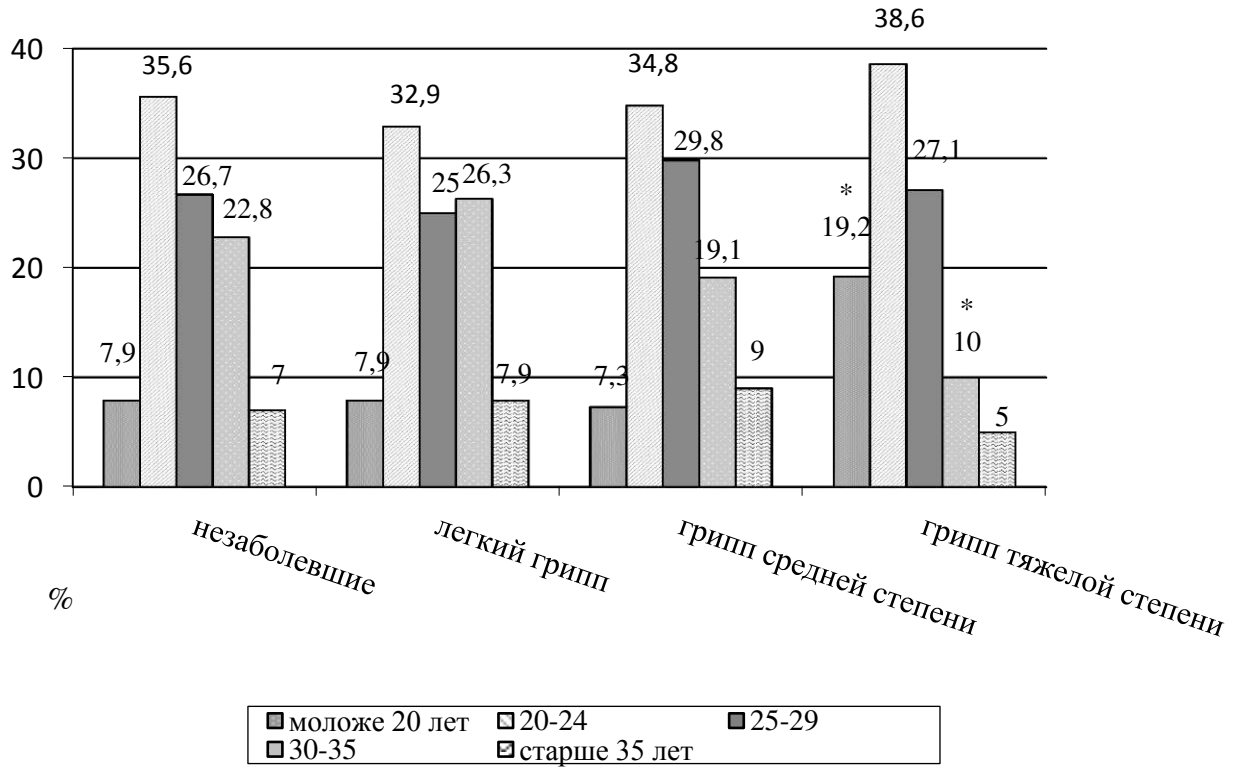


Рисунок 4 - Возрастная структура обследованных беременных

Примечание: * - $p\chi^2 < 0,05$ в сравнении с остальными группами в данной возрастной категории.

Пик заболеваемости независимо от степени тяжести вирусной инфекции пришелся на возрастные категории 20-24 и 25-29 лет без значимой разницы с незаболевшими (табл. 3). Примечательно, что в группе с тяжелым течением гриппа почти пятая часть (19,3%) беременных были моложе 20 лет, что значимо превышало количество таковых в остальных группах. А вот доля беременных в возрасте от 30 до 35 лет оказалась самой немногочисленной среди женщин с осложненным течением гриппа по сравнению с остальными группами.

Таблица 3 - Распределение беременных по возрасту

Возраст	Незаболевшие n=101 абс, %	Легкий грипп n=76 абс, %	Среднетяжелый грипп n=178 абс, %	Тяжелый грипп n=140 абс, %	χ^2	p
	0	1	2	3		
< 20 лет	8 7,9 %	6 7,9%	13 7,3%	27 19,2%	14,127	0,003*
20-24 лет	36 35,6%	25 32,9%	62 34,8%	55 38,6%	1,085	1,000
25-29 лет	27 26,7%	19 25%	53 29,8%	38 27,1%	0,729	1,000
30-35 лет	23 22,8%	20 26,3%	34 19,1%	14 10%	11,103	0,014*
>35 лет	7 7%	6 7,9%	16 9%	7 5%	1,911	0,809

Примечание: $p\chi^2_1$ – достигнутый уровень значимости между группами 1 и 2, $p\chi^2_2$ – достигнутый уровень значимости между группами 1 и 3, $p\chi^2_3$ – достигнутый уровень значимости между группами 2 и 3, $p\chi^2_4$ - достигнутый уровень значимости между группами 3 и 0,
*- различия статистически значимы ($p\chi^2 < 0,05$)

Средний срок гестации при легкой форме гриппа составил 23,4 недели [95% ДИ: 20,8; 26,1], среднетяжелом гриппе 25,3 [95% ДИ: 23,9; 26,7], тяжелом гриппе 27,1 [95% ДИ: 25,6; 28,4] недели. В контрольной группе среднее значение срока беременности было 24,7 недель [95% ДИ: 22,8; 26,7] (рис. 5). При сравнении групповых средних по сроку гестации обнаружены статистически значимые различия (значения достигнутого уровня статистической значимости медианным методом $p=0,04$).

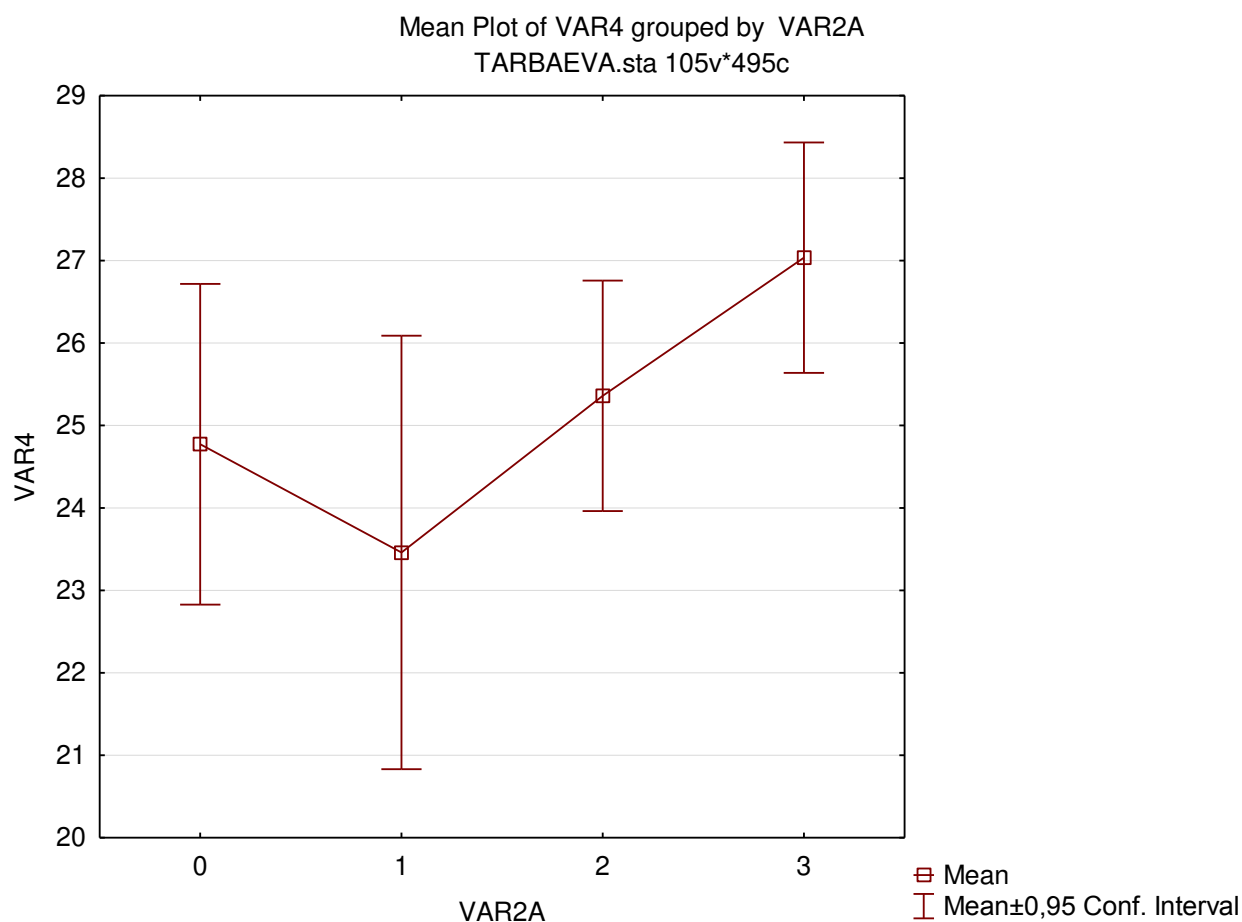


Рисунок 5 - График сравнения групповых средних по сроку гестации

Примечания: VAR2A = 'Степень гриппа': 0 - незаболевшие беременные, 1- с легким течением гриппа, 2 - со среднетяжелым гриппом, 3 - с тяжелым гриппом; VAR4 = 'срок гестации'; Mean - среднее значение; Mean \pm 0,95 Conf. Interval - 95% доверительный интервал

Распределение обследованных беременных по триместрам гестации на момент заболевания гриппом показало, что большинство женщин заболели в 3 триместре гестации - 37,6 % (186/494) женщин, затем во втором - 32,7% (162/494), и в первом - всего 9,3% (46/494) беременных (табл. 4). Обнаружена прямая положительная связь между сроком гестации и степенью тяжести манифестировавшего гриппа, так в I триместре значимо преобладали легкие формы гриппа ($p=0,001$), во II триместре - среднетяжелая степень гриппа ($p=0,047$), в III триместре было характерно развитие осложненного течения гриппа ($p=0,012$).

Таблица 4 - Распределение беременных по триместрам гестации на момент заболевания гриппом

Степень гриппа	Триместр гестации			df =4 χ^2	p
	I n=46 абс, %	II n=162 абс, %	III n=186 абс, %		
Легкая степень	19 41,3%	26 16%	31 16,6%	22,198	0,000
Среднетяжелая	17 37%	85 52,5%	76 40,8%		
Тяжелая	10 21,7%	51 31,5%	79 42,4%		

Примечания: df - степень свободы

Анализ сопряженности социально-средовых факторов беременных со степенью тяжести развившейся вирусной инфекции обнаружил взаимосвязи, представленные в таблице 5. Так, половина пациенток из группы тяжелого течения гриппа были домохозяйками (52,8%), в группе с легким течением гриппа (36,8%) и незаболевших (26,7%) их было значительно меньше ($p\chi^2 < 0,05$). Работающих женщин оказалось больше всего среди незаболевших пациенток (67,3%), в отличие от группы с тяжелым гриппом, где их было 40% ($p\chi^2 = 0,000$). Количество студенток во всех группах было сопоставимо. Почти четверть пациенток с осложненным гриппом (24,3%) не состояли в браке, что значимо превысило аналогичный показатель в контрольной группе (5,9%, $p\chi^2 = 0,000$). И напротив, замужних женщин, оказалось меньше среди женщин с осложненным течением гриппа (49,3%) в сравнении с незаболевшими беременными (72,3%, $p\chi^2 = 0,000$). Указанные, хоть и значимые связи были не столь большие по интенсивности, что выражалось в небольших значениях V-критерия Крамера. Следует особо отметить, что большинство домохозяек заразились гриппом в общественных местах. Так, в группе с осложненным течением гриппа 95,8% (70/73), домохозяек заразились гриппом в общественных местах и лишь 4,2% от членов семьи. В группе со среднетяжелым 87,6% (64/73) и легким течением 78,5% (22/28) пришлось на долю неорганизованных беременных, инфицированных в общественных местах, от родственников заразились всего 12,4% (9/73) и 21,4% (6/28) соответственно.

Таблица 5 - Социально-биологическая характеристика беременных

Показатель	Незаболевшие n=101 абс, %	Легкий грипп n=76 абс, %	Средне- тяжелый грипп n=178 абс, %	Тяжелый грипп n=140 абс, %	χ^2	p	Величина критерия Крамера
	0	1	2	3			
Социальный статус							
Домохозяйка	27 26,7%	28 36,8%	73 41,0%	73 52,1%	21,078	0,002	0,15
Служащая	68 67,3%	38 50,0%	90 50,6%	56 40,0%			
Студентка	6 6 %	10 13,2%	15 8,4%	11 7,9%			
Семейное положение							
Одинокая	6 5,9%	10 13,1%	25 14,0%	34 24,3%	24,839	0,000	0,16
Гражданский брак	22 21,8%	29 38,2%	47 26,4%	37 26,4%			
Замужем	73 72,3%	37 48,7%	106 59,6%	69 49,3%			
Табакокурение							
Курящие	24 23,7%	27 35,5%	74 41,6%	85 60,7%	35,107	0,000	0,26

С помощью вычисления отношения шансов выявлено, что неорганизованные беременные в 3 раза чаще подвержены тяжелому течению гриппа (ОШ 3; 95% ДИ 1,7-5,2), и напротив, вероятность избежать его в 3 раза выше у работающих женщин (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,8-5,3).

При выяснении факта курения обнаружена связь средней силы последнего со степенью тяжести перенесенного гриппа ($V=0,26$). Обнаружено, что 60,7% пациенток с тяжелым течением были курящими в отличие от остальных групп, где их количество было значимо меньше ($p < 0,001$).

При сравнении групповых средних по индексу массы тела обнаружены статистически значимые различия (значения достигнутого уровня статистической значимости по критериям Краскела-Валлиса и Ван дер Вардена $p < 0,001$). Так, средний ИМТ контрольной группы составил 24,0 [95% ДИ: 23,1; 25,0] кг/м². Среди заболевших гриппом пациенток средние значения индекса массы тела распределились в порядке возрастания прямо пропорционально тяжести гриппа. Так у

пациенток с легким течением гриппа A(H1N1)pdm09 ИМТ был равен 22,7 [95% ДИ: 21,6; 23,8] кг/м², со среднетяжелым течением гриппа 24,4 [95% ДИ: 23,6; 25,2] и с тяжелым течением гриппа - 26,1 [95% ДИ: 25; 27,3] кг/м² (рис. 6).

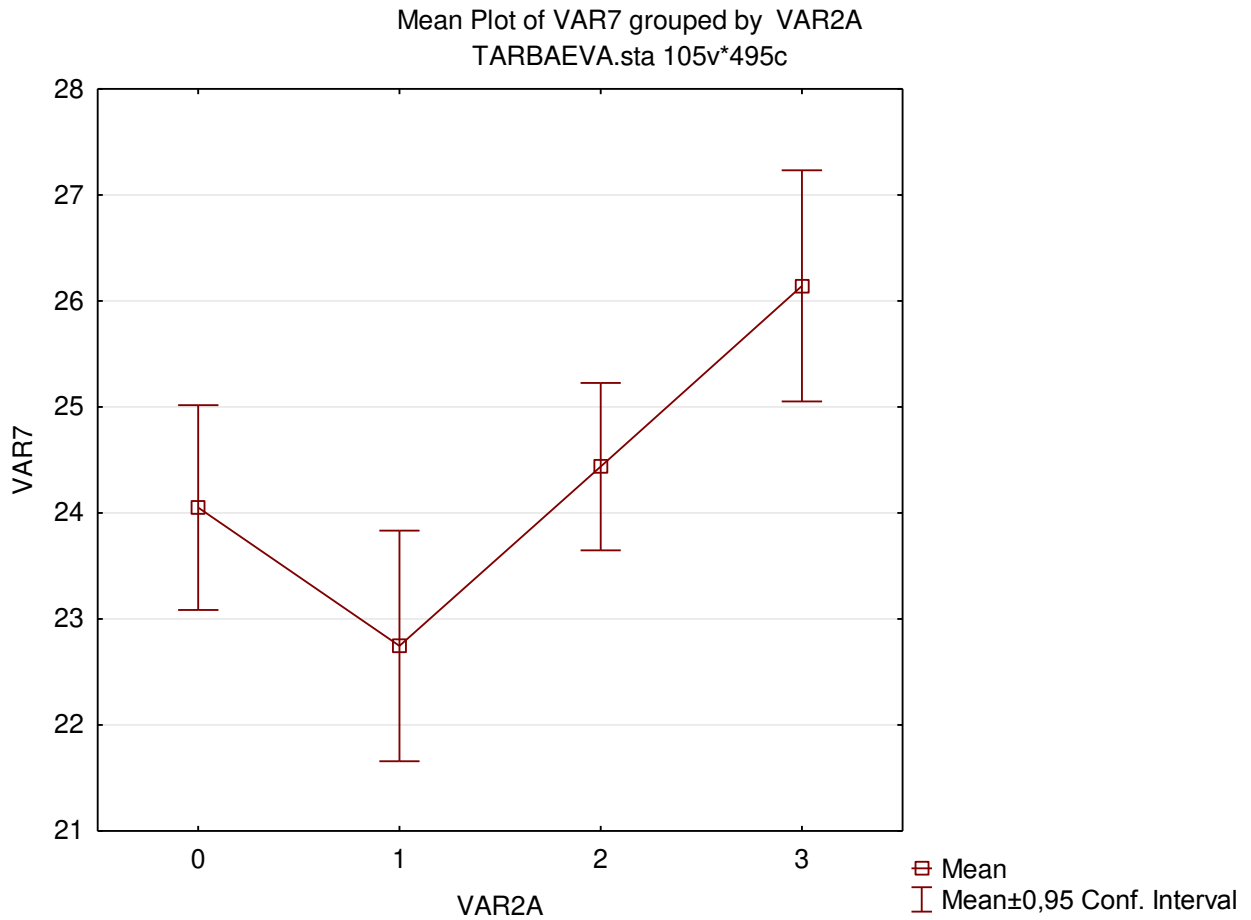


Рисунок 6 - График сравнения групповых средних по индексу массы тела

Примечания: VAR2A = 'Степень гриппа': 0 - незаболевшие беременные, 1- с легким течением гриппа, 2 - со среднетяжелым гриппом, 3 - с тяжелым гриппом; VAR7 = 'индекс массы тела'; Mean - среднее значение; Mean±0,95 Conf. Interval - 95% доверительный интервал

Изучение типов конституции женщин выявило, что беременные, заболевшие осложненными формами гриппа, чаще имели избыточную массу тела и ожирение (табл. 6). Так, у 45% беременных в группе с тяжелым течением гриппа исходный индекс массы тела был ≥ 25 кг/м² в отличие от 26,7% женщин группы контроля, 17,1% пациенток с легким течением и 32,6% со среднетяжелым течением гриппа ($p=0,003$). В то же время доля пациенток с нормальным ИМТ и дефицитом веса была наименьшей в группе с осложненным гриппом.

Таблица 6 - Распределение обследованных беременных
в зависимости от индекса массы тела

ИМТ	Незаболевшие n=101 абс, %	Легкий грипп n=76 абс, %	Среднетяжелый грипп n=178 абс, %	Тяжелый грипп n=140 абс, %	df=6 χ^2	p	Величина критерия Крамера
$\leq 17,9 \text{ кг/м}^2$	14 13,9%	10 13,2%	21 11,8%	12 8,6%	20,092	0,003*	0,14
18-24,9 кг/м ²	60 59,4%	53 69,7%	99 55,6%	65 46,4%			
$\geq 25 \text{ кг/м}^2$	27 26,7%	13 17,1%	58 32,6%	63 45%			

Примечания: *- различия статистически значимы ($p\chi^2 < 0,05$)

Структура соматической патологии среди обследованных групп женщин представлена в таблице 7. Отмечается неоднородность в частоте соматической патологии в группах с различным течением гриппа и группе сравнения. Анализ таблиц сопряженности показал наличие взаимосвязи между тяжестью течения гриппа и заболеваниями дыхательной ($p=0,000$) и сердечно-сосудистой систем ($p=0,000$). Действительно, заболевания органов дыхания достоверно чаще отмечены в группе с осложненным гриппом (22,9%) в сравнении с незаболевшими (4,9%, $p=0,000$) и пациентками с легким течением (7,9%, $p=0,01$). Аналогично частота сердечно-сосудистых заболеваний значимо преобладала в группе с тяжелым гриппом по сравнению с таковой в остальных группах.

Таблица 7 - Структура соматической патологии беременных

Нозология	Незаболевшие n=101 абс, %	Легкий грипп n=76 абс, %	Среднетяжелый грипп n=178 абс, %	Тяжелый грипп n=140 абс, %	df=3 χ^2 p	Величина критерия Крамера
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8 7,9%	4 5,2%	14 7,8%	31 22,1%	22,043 0,000*	0,19
Заболевания дыхательной системы	5 4,9%	6 7,9%	31 17,4%	32 22,9%	18,654 0,000*	0,18
Заболевания почек	17 16,8%	15 19,7%	30 16,8%	30 21,4%	1,348 0,982	-
Заболевания желудочно-кишечного тракта	15 14,8%	9 11,8%	17 9,5%	22 15,7%	3,206 0,489	-
Заболевания эндокринной системы	4 4,0%	6 7,9%	6 3,4%	9 6,4%	3,1341 0,371	-
Заболевания ЛОР-органов	3 3%	0	4 2,25%	5 3,6%	2,818 0,421	-
Наличие сопутствующей патологии	40 39,6%	41 53,9 %	100 56,1%	76 54,2%	7,870 0,063	-
Примечания: *- различия статистически значимы ($p\chi^2 < 0,05$)						

При изучении инфекционного анамнеза установлена взаимосвязь течения гриппа с частыми ОРВИ и наличием заболеваний, передающихся половым путем (табл. 8). Большинство переболевших гриппом женщин указывали на ежегодную заболеваемость ОРВИ в отличие от группы сравнения ($p=0,000$). Аналогично наличие ИППП, таких как инфекции, вызванные микоплазмой гениталиум (A49.3), цитомегаловирусом (B25.9), вирусом простого герпеса (B00.9), трихомонадой (A59) и бледной трепонемой (A51), отмечено у каждой 5 пациентки групп наблюдения (19,7-20,7%), в группе сравнения всего 3% ($p=0,000$).

Таблица 8 - Особенности инфекционного анамнеза обследованных беременных

Нозология	Незаболевшие n=101 абс, %	Легкий грипп n=76 абс, %	Среднетяжелый грипп n=178 абс, %	Тяжелый грипп n=140 абс, %	df=3 χ^2 p	Величина критерия Крамера
	0	1	2	3		
Частые ОРВИ в анамнезе	7 6,9%	42 55,2%	112 62,9 %	96 68,6%	99,022 0,000*	0,23
ИППП (инфекции, вызванные микоплазмой гениталиум, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, трихомонадой и бледной трепонемой)	3 3,0%	15 19,7%	36 20,2%	29 20,7%	17,343 0,000*	0,18
Примечания: *- различия статистически значимы ($p\chi^2 < 0,05$)						

3.1.3 Особенности клинической картины гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных

В период эпидемиологического неблагополучия в Забайкальском крае, связанном с циркуляцией вируса гриппа А(Н1N1)pdm09, наблюдаемые нами беременные переносили гриппозную инфекцию в нетяжелых формах (64,5%). Среднетяжелые формы гриппа среди них составили 45,2%, легкие формы - 19,3%, тяжелые формы инфекции зарегистрированы у 35,5% из числа исследованных женщин. Пик числа заболевших пришелся на ноябрь (42,1%) и начало декабря 2009 года (40,4%), совпадая с общей эпидемиологической ситуацией по гриппу А(Н1N1)pdm09 в Забайкальском крае [207].

Согласно распоряжению Министерства здравоохранения Забайкальского края № 976 от 29.10.09 г. «О госпитализации беременных и рожениц с ОРВИ, гриппом и пневмониями на период эпидемического подъема» проведено перепрофилирование коек ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы. Показаниями для госпитализации при гриппе А(Н1N1)pdm09 явились тяжелое и среднетяжелое течение болезни, а также выраженный синдром интоксикации у беременных, развитие пневмонии. Группа беременных с легкими формами заболевания была сформирована из 31,6% (24) женщин, поступавших по акушерским показа-

ниям в Краевой перинатальный центр и 68,4% (52) женщин, наблюдение и лечение которых осуществлялось в амбулаторных условиях.

Клинические проявления гриппа представлены в таблице 9.

При легких формах гриппа отмечено относительно гладкое течение, значительно уступавшее по выраженности симптомов более тяжелым формам с преобладанием катаральных явлений (81,6%) и субфебрильной температуры (65,8%). Головная боль отмечалась у 31,6% пациенток, кашель в 50% случаях, миалгия – у 8,9% и озноб – у 4,9% женщин.

Заболевания гриппом у беременных более чем в 85% случаев при тяжелом (119/140) и в 85,9% (153/178) при среднетяжелом течении возникало остро и развивалось стремительно (табл. 9).

Начальным клиническим симптомом у 89,6% (285/318) госпитализированных беременных по поводу пандемического гриппа была лихорадка. Фебрильная лихорадка 38-39 С⁰ с первых часов заболевания констатирована у 48,6% с осложненным течением гриппа и у 29,2% больных с неосложненными его формами (p=0,000). Субфебрильная температура и пиретическая лихорадка без существенной разницы отмечены в обеих группах (p>0,05). Выявлены значимые различия по отсутствию температурной реакции в группах с неосложненным и осложненным течением гриппа: 16,3% и 2,9% соответственно. Вычисление отношения шансов показало, что наличие фебрильной лихорадки увеличивает риск развития осложненных форм в 2,3 раза (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,4-3,6) и при регистрации пиретической лихорадки вероятность осложнений гриппа возрастает в 2,6 раза (ОШ 2,6; 95% ДИ: 0,7-8,9).

Типичным проявлением пандемического гриппа был кашель, вероятность появления которого в 5,8 раза больше свидетельствовало в сторону осложненного течения, поскольку у беременных с осложненным гриппом он встречался в 92,9%, с неосложненным - в 69,1% случаев (p=0,000). Однако оценка характера кашля показала, что тяжелый грипп чаще ассоциируется с сухим непродуктивным кашлем (ОШ 8; 95% ДИ 4,7-13,8), чем малопродуктивным (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1;0,4).

Жалобы на головную боль в 1,9 раза больше указывали на вероятность развития тяжелого гриппа, при котором она отмечена в 46,4% случаев в отличие от среднетяжелого (30,1%, $p=0,007$). Симптомы интоксикации, такие как озноб, миалгии и артралгии значительно чаще отмечены в группе осложненного гриппа и в 3-3,4 раза больше свидетельствовали о риске развития последнего, нежели среднетяжелого. В то же время катаральные явления в виде насморка и болей в горле были больше характерны для среднетяжелого гриппа (ОШ 0,3; 95%: 0,2-0,5), при которой они зарегистрированы в 83,1% случаев, в сравнении с тяжелым течением гриппа (52,3%, $p=0,000$).

Таблица 9 - Клиническая симптоматика гриппа А (H1N1)pdm09 у беременных

Симптомы	Легкое течение, n=76 (1)	Среднетяжелое те- чение, n=178 (2)	Тяжелое тече- ние, n=140 (3)	Величина критерия V- Крамера	p (1-2)	p (1-3)	p(2-3)	ОШ (95%ДИ) (3-2)
1	2	3	4	6	7	8	9	10
Головная боль	24 31,6%	55 30,1%	65 46,4%	0,156	0,967	0,000*	0,007*	1,9 (1,2-3,1)
Субфебрильная лихорадка 37-38 С ⁰	50 65,8%	93 52,3%	60 42,9%	0,220	0,064	0,002*	0,121	0,7 (0,4-1,1)
Фебрильная 38-39 С ⁰	0	52 29,2%	68 48,6%		0,000*	0,000*	0,000*	2,3 (1,4-3,6)
Пиретическая лихорадка выше 39 С ⁰	0	4 2,2%	8 5,7%		0,320	0,038*	0,189	2,6 (0,7-8,9)
Кашель непродуктивный	14 18,4%	69 38,8%	117 83,4%	0,371	0,000*	0,000*	0,000*	8 (4,7-13,8)
Кашель малопродуктивный	24 31,6%	54 30,3%	13 9,3%	0,200	0,300	0,04*	0,000*	0,2 (0,1-0,4)
Озноб	5 4,9%	24 13,5%	45 32,1%	0,206	0,041*	0,000*	0,000*	3 (1,7-5,3)
Насморк, боли в горле	62 81,6%	148 83,1%	83 52,3%	0,258	0,000*	0,845	0,000*	0,3 (0,2-0,5)
Миалгия	9 8,9%	35 19,7%	62 44,6%	0,301	0,028*	0,000*	0,002*	3,2 (1,9-5,3)
Артралгии	0	11 6,18%	26 18,6%	0,179	0,026*	0,000*	0,001*	3,4 (1,6-7,3)
Тошнота и рвота	0	16 9,0%	16 11,4%	0,151	0,005*	0,001*	0,596	1,3 (0,6-2,7)
Диарея	0	8 4,5%	19 13,6%	0,208	0,074	0,000*	0,007*	3,3 (1,4-7,8)

1	2	3	4	6	7	8	9	10
Одышка	0	0	115 82,1%	0,610	-	0,000*	0,000*	818 (109- 6126)
Геморрагический син- дром	0	0	28 20,0%	0,373	-	0,000*	0,000*	36,8 (4,2- 276)
Примечание: p (1-2) - статистическое сравнение между группами с легким и среднетяжелым гриппом, p (1-3) - статистическое сравнение между группами с легким и тяжелым гриппом, p (2-3) статистическое сравнение между группами с тяжелым и среднетяжелым гриппом, *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)								

Диспептические проявления в виде тошноты, рвоты одинаково часто регистрировались в обеих группах ($p > 0,05$). Однако диарея отмечена у 13,6% женщин с вирус-ассоциированной пневмонией и у 4,5% беременных с неосложненным гриппом ($p = 0,007$). Таким образом, наличие диареи у беременных в 3,3 раза больше указывает на риск развития тяжелой гриппозной инфекции.

В 17,1% (24/140) случаев у больных тяжелыми формами гриппа имел место геморрагический синдром, который проявлялся как в острой, так и в более поздних стадиях течения заболевания кровохарканьем, легочными и носовыми кровотечениями, геморрагиями на коже и слизистой ротоглотки. Геморрагический синдром отсутствовал в группе неосложненного гриппа – 0% ($p = 0,000$).

Развитие грипп-ассоциированной пневмонии зарегистрировано в среднем на 4,9-е сутки (95% ДИ: 4,5–5,3) заболевания и в 85% случаев сопровождалось одышкой и болью в грудной клетке, связанной с актом дыхания. При среднетяжелом течении гриппа одышка не развилась ни в одном случае.

Возникавшая у больных с гриппозной пневмонией одышка в покое или при небольшой физической нагрузке значительно чаще ($p = 0,000$) регистрировалась в III триместре беременности (у 100 % больных), чем в I (у 60%) и во II (у 74,5%) триместрах (рис.7).

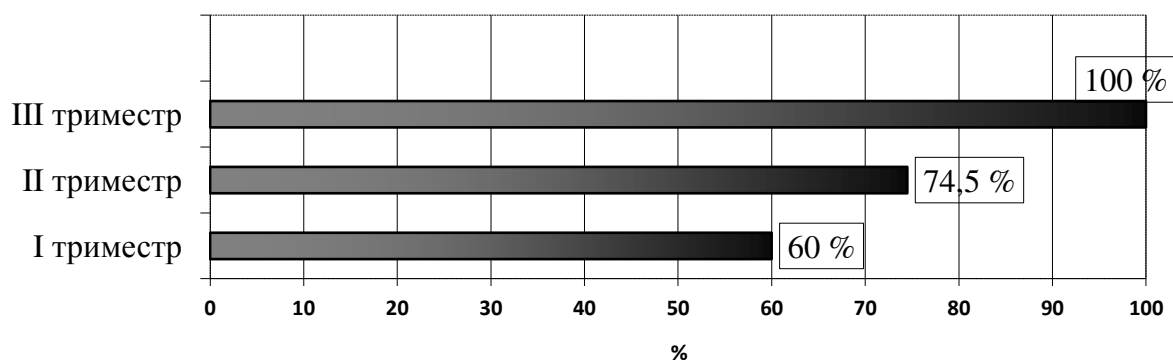


Рисунок 7 - Одышка при АН1N1-ассоциированной пневмонии

Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)

Далее мы попытались выделить наиболее значимые признаки, ассоциированные с тяжелым течением гриппа. Из всех симптомов гриппа А(Н1N1)pdm09 появление одышки показало наибольшую связь с тяжелым течением гриппа, определяемую величиной критерия V-Крамера ($V=0,6$), далее наличие геморрагического синдрома ($V=0,373$), кашля (непродуктивного) ($V=0,371$), затем миалгии ($V = 0,3$).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у беременных с пандемическим гриппом проявлялись тахикардией, снижением артериального давления, вплоть до коллапса, глухостью тонов сердца, изменениями на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации и развитием миокардита. Тахикардия в группе больных с осложненным течением гриппа развилась в 55,7% (78/140) случаев, что значимо превысило показатель в группе неосложненного течения гриппа – 6,7% (12/178, $p\chi^2=0,000$). Снижение артериального давления, вплоть до коллапса, наблюдалось в 41,4% (58/140) случаев заболевания вирусно-бактериальной пневмонией, в группе среднетяжелого течения гриппа 0% (0/178, $p\chi^2=0,000$). Изменения на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации диагностировано в 30,7% (43/140) случаев тяжелого течения, в 2,2% (4/178, $p\chi^2=0,000$) случаев при неосложненном течении пандемического гриппа. В 3,5% (5/140) случаев беременным с вирусно-бактериальными пневмониями выставлен диагноз миокардит (рис. 8).

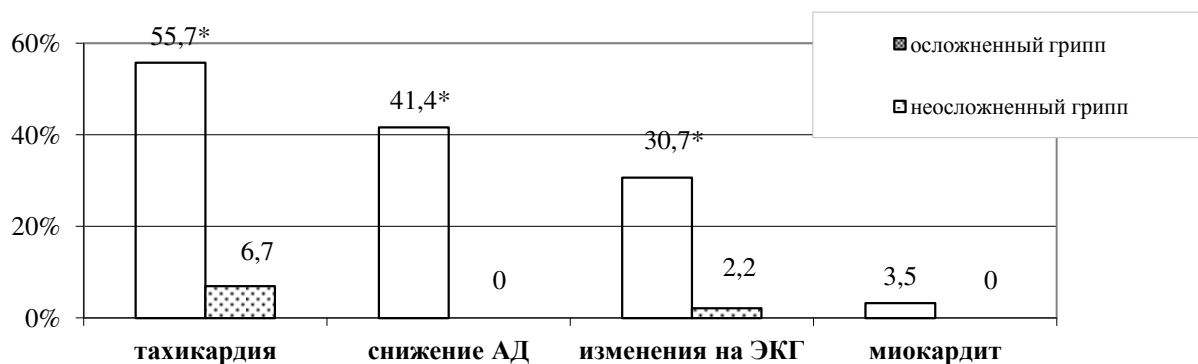


Рисунок 8 - Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы при гриппе
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)

При выявлении клинических признаков пневмонии, нарастании дыхательной недостаточности проводилась рентгенография легких в 2 проекциях; необходимость и кратность исследования определял консилиум врачей [81]. Рентгенографическая картина в легких у больных пневмонией на фоне гриппа А(Н1N1)рdm09 была однотипного характера: усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких, сливные, преимущественно интерстициального типа, инфильтративные изменения.

Локализация пневмонии представлена в табл. 10. Крайне тяжелое течение отмечено при развитии субтотальной пневмонии, завершившейся в 3 случаях летальным исходом.

Таблица 10 - Локализация пневмонии у беременных

Тип пневмонии	n=140 абс., %
Правосторонняя нижнедолевая пневмония	61 43,6%
Двухсторонняя нижнедолевая пневмония	39 27,8%
Левосторонняя нижнедолевая пневмония	26 18,6%
Субтотальная пневмония	8 5,7%
Правосторонняя верхнедолевая пневмония	4 2,9%
Прикорневая пневмония	1 0,71%
Среднедолевая пневмония	1 0,71%

При анализе длительности заболевания выявлено следующее: от момента появления первых симптомов ОРВИ до обращения за медицинской помощью и госпитализацией проходило от 1 до 8 суток, в среднем при осложненном гриппе $4,4 \pm 1,9$, при неосложненном $2,7 \pm 1,3$ ($p < 0,001$) (табл. 11).

Таблица 11 - Сроки заболевания

Длительность (сутки)	Неосложненный грипп (n=178)	Осложненный грипп (n=140)	p
От начала заболевания до поступления в стационар	$2,7 \pm 1,3$	$4,4 \pm 1,9$	$< 0,001$
Пребывание в стационаре	$7,7 \pm 2,3$	$14,3 \pm 6,2$	$< 0,001$
Примечание: p – статистическая значимость различий между группами			

Пребывание в стационаре пациенток с тяжелым течением заболевания в 2 раза превышало сроки лечения неосложненного гриппа и составляло в среднем $14,3 \pm 6,2$ суток ($p < 0,001$) (табл. 11).

Изменения основных лабораторных показателей у больных пандемическим гриппом представлены в табл. 12. В общем анализе крови у поступивших в стационар беременных выявлено, что лейкопения менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$ значительно чаще преобладала у больных с вирусно-бактериальной пневмонией – 21,4%, чем в группе среднетяжелого течения гриппа – 8,4% (табл. 12). Таким образом, шанс развития тяжелого гриппа при наличии лейкопении возрастал в 2,9 раза.

Таблица 12 - Изменения основных лабораторных показателей у беременных с пандемическим гриппом

Показатель	Тяжелый грипп, n = 140, абс., %	Среднетяжелый грипп, n = 178, абс., %	χ^2	p	ОШ 95% ДИ
Лейкопения	30 21,4%	15 8,4%	9,860	0,002*	2,9 (1,5-5,7)
Лейкоцитоз	38 27,1%	23 12,9%	9,327	0,002*	2,4 (1,4-4,3)
Анемия	109 77,8%	61 34,3%	58,1	0,000*	6,7 (4,1-11,2)
Тромбоцитопения	34 24,2%	9 5,1%	23,16 3	0,000*	6,0 (2,8-13,1)
Повышение СОЭ	102 72,8%	94 52,8%	12,48 6	0,000*	2,4 (1,5- 3,8)
Гиперкоагуляция	41 29,2%	29 16,3	6,969	0,008*	2,1 (1,2-3,6)
Повышение ЛДГ	84 60%	104 58,4%	0,028	0,866	1,1 (0,7-1,6)
Повышение КФК	11 7,8%	0	12,23 0	0,000*	15,2 (1,9-119)
Повышение АСТ	48 34,2%	26 14,6%	15,91 2	0,000*	3,1 (1,8-5,2)
Повышение АЛТ	20 14,3%	16 9%	1,694	0,193	1,7 (0,8-3,4)
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал					

Лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до палочко-ядерных форм регистрировался в 2,1 раза чаще в случае заболевания осложненными формами гриппа (27,1%), чем при неосложненных формах (12,9%). Риск развития пневмонии, ассоциированной с гриппом А(Н1N1)pdm09 увеличивался в 2,4 раза при обнаружении в анализах крови у беременных лейкоцитоза.

Среди беременных с тяжелым пандемическим гриппом анемия отмечена в 77,8% случаев, что в 2,3 раза чаще, чем в группе среднетяжёлого течения гриппа – 34,3%. Тромбоцитопения до $140 \times 10^9/\text{л}$ выявлена у четверти женщин (24,2%) с тяжелым гриппом, с неосложненными формами гриппа – 5,1% (ОШ=6,0).

Повышение СОЭ зарегистрировано у 72,8% беременных с вирусно-бактериальной пневмонией и у половины женщин (52,8%) с гриппом средней степени тяжести ($p\chi^2=0,000$, ОШ=2,4).

При анализе свертывающей системы крови у 29,2% женщин с тяжелым и у 16,3% ($p\chi^2=0,008$) со среднетяжелым течением гриппа выявлены гиперкоагуляционные изменения.

Установлено, что у больных пандемическим гриппом также имело место повышение сывороточных трансаминаз: повышение в десятки раз аспаратаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) более 500 МЕ/л, креатинфосфокиназы (КФК) более 250 МЕ/л. Повышение ЛДГ и КФК вероятнее всего подтверждает наличие повреждения мышечной ткани при тяжелом течении гриппа А(Н1N1)pdm09, что усугубляет дыхательную недостаточность и гипоксемию. КФК более 250 МЕ/л зафиксирована только у 7,8% пациенток вирусно-бактериальной пневмонией (при неосложненном течении гриппа – 0%, $p\chi^2=0,000$; ОШ=15,2). Повышение ЛДГ одинаково часто регистрировалась в обеих группах. Однако при тяжелом течении гриппа цифры ЛДГ достигали 1700 Ед/л, в среднем 632 ± 108 , при среднетяжелом течении 423 ± 38 ($p=0,006$). У беременных пациенток с пневмонией повышение АСТ и АЛТ выявлено в 34,2% и 14,3 % соответственно, у больных неосложненными формами пандемического гриппа в 14,6% и 8,8% соответственно. Шансы тяжелого течения гриппа увеличивались в 3,1 раза при повышении АСТ и в 1,7 раза при повышении уровня АЛТ.

3.1.4 Осложнения тяжелых и крайне тяжелых вариантов течения гриппа

В литературе описывается, что примерно в 5% случаев у пациенток с гриппом А(Н1N1)pdm2009 наблюдается внезапное и очень быстрое ухудшение клинического состояния обычно на 5-й или 6-й день после появления симптомов гриппа. Достоверно прогнозировать развитие тяжелой формы гриппа не всегда возможно, поскольку от одной трети до половины всех слу-

чаев тяжелой и смертельной инфекции возникало среди ранее здоровых людей, не имеющих факторов риска (Patel M. et al., 2010) [356].

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 артериальное давление, обезвоживание с уменьшением мочеотделения; сохранение высокой температуры и других симптомов гриппа на протяжении более трех дней; симптомы гриппоподобного заболевания улучшились, но затем возвратились или ухудшились в пределах несколько дней.

Возможно развитие острого респираторного дистресс-синдрома. ОРДС был описан Ashbaugh D.G. и соавт. в 1967 г. как клинический синдром, развившийся в виде неспецифической фазовой реакции изначально не пораженных легких в ответ на выраженное или длительное расстройство периферической микроциркуляции [208]. Определяющим при постановке диагноза ОРДС являются показатели анализа газов крови ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ мм рт. ст. и $S_{pO_2} < 90\%$), а основными симптомами – выраженная одышка и цианоз; профузная потливость; тахикардия, глухость сердечных тонов, нередко аритмии; резкое падение 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, avF, V1-2, выраженное отклонение электрической оси сердца вправо; рентгенологические признаки повышения давления в легочной артерии, выпячивание ее конуса) [131].

В нашем исследовании стремительное ухудшение состояния отмечено у 21 беременной с вирусно-бактериальной пневмонией, госпитализированной в реанимационное отделение. Заболевание в описываемых случаях начина-

лось остро с повышения температуры тела до 39-40⁰С, озноба, миалгии, головной боли, рвоты, сухого приступообразного кашля. Синдром интоксикации характеризовался своими крайними проявлениями, такими как менингеальные симптомы, возбуждение, судороги, сонливость, спутанное сознание. По мере прогрессирования поражения легочной ткани явления дыхательной недостаточности нарастали: усиливалась одышка, цианоз кожи и слизистых оболочек, снижалась сатурация крови кислородом при пульсоксиметрии менее 90%.

При крайне тяжелом течении пневмонии развивались как легочные, так и внелегочные осложнения. Септический шок осложнил течение пневмоний в 19,1% (4/21) наблюдений.

ОРДС как наиболее тяжелое осложнение грипп-ассоциированной пневмонии выявлен у 80,9 % (17/21) больных и развивался через 7,2±4,6 сут после появления первых симптомов пандемического гриппа. В клинике отмечено стремительное нарастание признаков острой дыхательной недостаточности (тахипноэ более 20 дыхательных движений в минуту, сатурация крови кислородом при пульсоксиметрии менее 90%), тахикардия и артериальная гипотония. Сатурация крови кислородом в среднем составила 84,4±5,1%, что свидетельствовало о прогрессирующей гипоксемии и развитии острой дыхательной недостаточности.

Рентгенологически в легких выявлялись очаги двусторонней инфильтрации у 52,9% (9/17); субтотальная пневмония – у 47,1% (8/17) пациенток. При лабораторном обследовании анемия выявлена у всех матерей с ОРДС, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево у 47,1% (8/17) заболевших, лейкопения – у 52,9% (9/17).

Наиболее частой фоновой патологией у пациенток с ОРДС было алиментарно-конституциональное ожирение, частота которого составила 58,8% (10/17) больных данной группы. Заболевания органов дыхательной системы выявлены у 35,2% (6/17), сердечно-сосудистой системы - у 11,7% (2/17), патология почек - у 29,4%, патология щитовидной железы - у 17,6%, заболева-

ния ЖКТ - у 29,4%. Вредная привычка табакокурение выявлена у 70,5% женщин с ОРДС. У трети пациенток (35,2%) с ОРДС фоновые хронические заболевания отсутствовали.

ОРДС сочетался с другими осложнениями пандемического гриппа А(Н1N1)pdm2009: ДВС-синдромом, инфекционно-токсическим шоком, миокардитом. Генерализованные проявления ДВС-синдрома при ОРДС развились у 11 из 17 (64,7%) женщин этой группы. В 52,9% случаев (у 9 из 17 больных) ОРДС сопровождался инфекционно-токсическим шоком. Миокардит выявлен только у больных с ОРДС у 7/17 (41,1%).

В представленной группе ОРДС явился основной причиной летальных исходов у 3 матерей.

Клинико-рентгенологическое улучшение у остальных пациенток отмечалось в среднем на 17,03 (95% ДИ 16,2-17,9) сутки от момента постановки диагноза пневмонии. При заключительном рентгенологическом исследовании постпневмонические изменения регистрировались у 50% (9/18) едва не умерших женщин в виде диффузного пневмосклероза.

3.1.5 Эффективность профилактических мероприятий у беременных в период пандемии гриппа А(Н1N1)pdm09 в Забайкальском крае

Известно, что в эпидемическом очаге огромное значение имеют профилактические мероприятия [23]. Наиболее эффективным и научно обоснованным методом профилактики гриппа остается вакцинопрофилактика [12, 44, 45, 96, 188, 423], однако профилактическая вакцинация против сезонного гриппа А у беременных не была проведена ни в одном случае.

При определенной готовности мира к пандемии гриппа А(Н1N1)pdm09 сложность эпидемической ситуации заключалась в отсутствии стандартизованных методов фармакологической профилактики гриппа у беременных. Нормативные документы и временные методические рекомендации по профилактике и лечению гриппа А(Н1N1)pdm09, которыми руководствовались медицинские работники, ограничивали применение противовирусных средств у беременных [119]. Так, согласно рекомендациям CDC, основными

видами профилактических мероприятий у беременных в очаге пандемии является ношение масок и соблюдение этикета кашля [232].

В условиях пандемии гриппа А(Н1N1)рdm09 в Забайкальском крае сотрудниками Читинской государственной медицинской академии и Министерства здравоохранения Забайкальского края, а также врачами Краевой клинической больницы г. Читы был разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных», утвержденный Министерством здравоохранения Забайкальского края 6 ноября 2009 года [81].

Согласно данному протоколу, фармакологическая профилактика у беременных в период пандемии гриппа включала: умифеновир (арбидол[®]) по 200 мг два раза в неделю в течение 3 недель; интерферон альфа-2b: интраназально (гриппферон[®]) – по 3 капли в каждый носовой ход 5-6 раз в день (разовая доза 3000 ME, суточная 15000-18000 ME) в течение 2 недель (разрешен прием в течение всего периода беременности) или в суппозиториях (виферон[®]) по 150000 ME 2 раза в день (суточная доза 300000 ME) в течение 5 суток [81, 30].

Все беременные при назначении им фармпрофилактики гриппа были проинформированы о том, что эти препараты по уровню безопасности относятся к категории FDA «С» [81, 30] (клинические исследования для оценки безопасности применения данных препаратов у беременных и кормящих женщин не были проведены) (табл. 12).

На фоне эпидемического подъема заболеваемости, согласно распоряжению Министерства здравоохранения Забайкальского края от 27.10.2009 г. № 968 «О профилактике гриппа среди беременных женщин», были прекращены посещения беременными женских консультаций [122].

Ежедневно по специально разработанному опроснику участковыми акушерами-гинекологами и акушерками проводился мониторинг состояния беременных и информирование о средствах профилактики пандемического гриппа по мобильной и стационарной телефонной связи.

По данным проведенного нами анкетного опроса, информацией о методах профилактики гриппа владели 44,2% (62/140) беременных, заболевших впоследствии вирус-ассоциированной пневмонией, 47,7% (85/178) – среднетяжелым гриппом и 68,4% (52/76) - гриппом в легкой форме. В группе сравнения о возможной профилактике гриппа знали 84% (84/101, $p\chi^2 < 0,001$). При этом 9,5% (19/199) заболевших гриппом беременных и 4,8% (4/84) здоровых беременных, получив информацию о профилактических мероприятиях, отказались от их проведения, опасаясь вредного воздействия противовирусных препаратов на плод.

Профилактику гриппа, согласно утвержденному на период эпидемии региональному клиническому протоколу [81], проводили 64,5% беременных, перенесших грипп в легкой форме, 44,9% женщин с пандемическим гриппом средней степени и 36,4% пациенток, заболевших тяжелым гриппом, осложнившимся вирусно-бактериальной пневмонией, что значительно меньше, чем в контроле – 80% ($p=0,000$).

Большинство беременных, перенесших пандемический грипп, не использовали мер профилактики: 63,6% (89/140) из числа заболевших осложненным и 55,1% (98/178) в группе со среднетяжелым гриппом. Среди беременных, перенесших грипп в легкой форме или не заболевших в пандемию гриппом, этот показатель был существенно ниже – 35,5% (27/76) и 19,8% (20/101, $p=0,000$) (табл. 13). Как показал статистический анализ, при отсутствии профилактики вероятность заболеть тяжелой формой гриппа увеличивается в 7 раз (ОШ 7; 95% ДИ 3,9–12,9), среднетяжелых форм в 5,6 раза (ОШ 5,6; 95%ДИ 2,8–8,7) (табл. 14).

Удельный вес здоровых беременных, использовавших с профилактической целью маски составил 75,2% (76/101), в группе с легким течением гриппа чуть более половины женщин (54%, 41/76), что статистически значимо превысило показатель в группе заболевших тяжелыми формами гриппа – 35,7% (50/140, $p=0,000$). Среди женщин заболевших среднетяжелым гриппом указывали на ношение средств защиты – 40,4% (72/178, $p=0,456$) (табл.13).

Таким образом, использование масок вдвое снижало шанс заболеть тяжелой формой гриппа (ОШ 0,5; 95% ДИ 0,3-0,8) и среднетяжелой формой (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,4-0,9) (табл. 14).

Интерферон альфа-2b в виде назальных капель (гриппферон) с целью профилактики использовали 17,9% беременных, заболевших вирусно-бактериальной пневмонией (25/140) и 20,2% среднетяжелым гриппом (36/178, $p\chi^2=0,697$), среди беременных, не заболевших в пандемию гриппом или перенесших его в легкой форме, этот показатель был почти вдвое выше (табл. 13). Применение гриппферона в 2,6–3 раза уменьшало риск заболевания гриппом (табл. 14).

Таблица 13 - Виды профилактики гриппа у беременных

Метод профилактики	Грипп, легкой степени тяжести n=76	Грипп, средней степени тяжести n=178	Грипп, тяжелое течение, осложненное пневмонией n=140	Неболевшие n=101	df=3 χ^2	Уровень значимости p	Величина критерия Крамера
Ношение масок	41 54%	72 40,4%	50 35,7%	76 75,2%	43,617	0,000	0,304
Интерферон альфа-2b назальные капли (Гриппферон®)	28 36,8%	36 20,2%	25 17,9%	39 38,6%	20,975	0,000	0,205
Интерферон альфа-2b Суппозитории ректальные (Виферон®)	10 13,2%	33 18,5%	19 13,6%	16 15,8%	1,333	0,987	-
Умифеновир (Арбидол®)	21 27,6%	11 6,1%	5 3,6%	33 33%	62,135	0,000	0,353
Не использовали профилактику	27 35,5%	98 55,1%	89 63,6%	20 19,8%	54,033	0,000	0,330

Таблица 14 - Отношение шансов развития тяжелых и среднетяжелых форм гриппа в зависимости от вида профилактики

Метод профилактики	Грипп, средней степени n=178 (2)	Грипп, тяжелое течение n=140 (3)	Неболевшие n=101 (0)	ОШ ³⁻⁰ (95% ДИ)	ОШ ²⁻⁰ (95% ДИ)
Ношение масок	72	50	76	0,5(0,3-0,8)	0,6(0,4-0,9)
Интерферон альфа-2b назальные капли (Гриппферон®)	36	25	39	0,3 (0,2-0,6)	0,4(0,2-0,7)
Интерферон альфа-2b Суппозитории ректальные (Виферон®)	33	19	16	0,8 (0,4-1,7)	0,8 (0,4-1,6)
Умифеновир (Арбидол®)	11	5	33	0,08 (0,03-0,2)	0,1 (0,06-0,3)
Не использовали профилактику	98	89	20	7,1 (3,9-12,9)	5,6 (2,8-8,7)
Использовали профилактику	80	51	81	0,1 (0,08-0,2)	0,2 (0,1-0,4)
Примечания: ОШ ³⁻⁰ (95%ДИ) - отношение шансов развития тяжелых форм гриппа (95% доверительный интервал), ОШ ²⁻⁰ (95% ДИ) - отношение шансов развития среднетяжелых форм гриппа (95% доверительный интервал)					

Использование интерферон альфа-2b в назальных каплях (виферон[®]) существенно не повлияло на частоту развития инфекционного заболевания ($p=0,987$) (табл. 13, 14). В этом моменте важно подчеркнуть, что в группах женщин, перенесших грипп, виферон применялся в дозировках ниже рекомендованных в клиническом протоколе. Учитывая этот опыт, в последующем мы для профилактики гриппа назначали беременным виферон в дозе 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5 дней.

С профилактической целью умифеновир (арбидол[®]) применялся в 3,6% (5/140) случаев в группе беременных с осложненными формами гриппа в 6,1% у беременных со среднетяжелым гриппом (11/178, $p\chi^2=0,425$) (табл. 13). Умифеновир (арбидол[®]) оказался более эффективным средством профилактики, поскольку его применение в 13 раз уменьшало шансы развития тяжелых форм гриппа (ОШ 0,08; 95% ДИ: 0,03-0,2) и в 7 раз сокращало риск заболевания среднетяжелыми формами гриппа (ОШ 0,1; 95%ДИ: 0,06-0,3) (табл. 14). Важно подчеркнуть, что дозировка умифеновира (арбидола[®]) в группе заболевших гриппом была ниже предписанной в «Клиническом протоколе по лечению гриппа и его осложнений у беременных», утвержденном Министерством здравоохранения Забайкальского края 6 ноября 2009 года [81]. Умифеновир, по предписанной в клиническом протоколе [81] схеме, использовался только в группе здоровых женщин. Заметим, что, несмотря на определенную панику среди населения и особенно среди беременных в период пандемии гриппа А(Н1N1)pdm09 в Забайкальском крае, ни одна из беременных с целью профилактики не принимала озельтамивир (тамифлю[®]).

3.1.6 Лечение гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных

Согласно распоряжению Министерства здравоохранения Забайкальского края № 976 от 29.10.09 г. «О госпитализации беременных и рожениц с ОРВИ, гриппом и пневмониями на период эпидемического подъема» проведено перепрофилирование коек ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы для лечения и родоразрешения беременных женщин с осложненными формами гриппа и ОРВИ.

Госпитализация беременных с симптомами пандемического гриппа осуществлялась в разные сроки. Беременные с осложненным течением гриппа обратились за медицинской помощью на $4,4 \pm 1,9$ сутки с момента появления первых симптомов пандемического гриппа, что статистически значимо превысило показатель группы больных среднетяжелыми формами гриппа – $2,7 \pm 1,3$ сутки ($p=0,000$).

Показаниями для госпитализации при гриппе A(H1N1)pdm09, согласно клиническому протоколу [81] явились тяжелое и среднетяжелое течение болезни, а также выраженный синдром интоксикации у беременных, развитие пневмонии. Нами проанализированы мероприятия, предпринятые при лечении осложненных (тяжелых) и неосложненных (среднетяжелых) форм гриппа.

Все пациентки были госпитализированы в многопрофильный стационар и наблюдались акушером-гинекологом, терапевтом (пульмонологом) и врачом-инфекционистом, по показаниям - анестезиологом-реаниматологом.

При госпитализации беременной с гриппом в приемном отделении стационара при первичном обследовании проводилась комплексная оценка клинических проявлений гриппа, в первую очередь, характера поражения органов дыхания, основных физиологических констант: частоты дыхания и пульса, артериального давления (АД), насыщения крови кислородом (SpO_2 пульсоксиметром), а также осуществлялось лабораторное обследование в соответствии со стандартами обследования больных гриппом и пневмониями [74, 92, 209].

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

В первые часы с момента поступления всем беременным с вирусно-бактериальной пневмонией назначалось комплексное лечение противовирусными и антибактериальными препаратами, симптоматическая терапия, по показаниям – респираторная поддержка [81, 207].

Средний срок пребывания в стационаре беременных с вирусно-бактериальной пневмонией составил $14,3 \pm 6,2$ суток, с неосложненным течением пандемического гриппа – $7,7 \pm 2,3$ суток ($p=0,000$).

В 24,2% (34/120) случаев беременным женщинам с вирусно-бактериальными пневмониями потребовалось лечение в отделениях интенсивной терапии. Средний реанимационный койко-день составил $8,3 \pm 3,3$ суток (вариабельность от 2 до 19 суток). Средний срок гестации для реанимационных больных составил $30 \pm 4,7$ недель, для беременных с вирусно-бактериальной пневмонией, не требующих лечения в отделении интенсивной терапии, – $26,1 \pm 4,9$ недель ($p=0,023$).

Показаниями для лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии были: одышка (частота дыхания ≥ 25 в минуту); тахикардия, несоответствующая лихорадке; периоральный цианоз; отхождение кровавистой или окрашенной кровью мокроты, появление мелкопузырчатых хрипов при аускультации легких, снижение сатурации крови кислородом $SpO_2 \leq 95\%$.

Ключевым направлением лечения являлась специфическая противовирусная терапия. Доказано, что раннее (в первые 48 часов заболевания) назначение противовирусной терапии позволяет снизить частоту осложнений и улучшить прогноз больных при гриппе А(Н1N1)pdm09 [40, 43, 44, 64, 81, 119]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и «Клинического протокола по лечению гриппа и его осложнений у беременных», утвержденного Министерством здравоохранения Забайкальского края 6 ноября 2009 года [81], лечение антиретровирусным препаратом озельтамивиром (тамифлю®) беременных женщин начиналось как можно раньше после появления симптомов, не дожидаясь результатов лабораторных тестов, поскольку озельтамивир (тамифлю®) наиболее эффективен в течение первых 48 часов заболевания. В связи с поздней обращаемостью и госпитализацией в ряде случаев лечение беременных с тяжелым или прогрессирующим течением заболевания было начато и в более поздние сроки. При отсутствии озельтамивира (тамифлю®)

или невозможности его применения по какой-либо причине (тошнота, рвота) использовался занамивир (реленза[®]).

Согласно клиническому протоколу в период эпидемии гриппа А(H1N1)pdm09 у беременных [81] использовались противовирусные препараты: озельтамивир (тамифлю[®]), занамивир (реленза[®]), умифеновир (арбидол[®]), циклоферон (циклоферон[®]), панавир (панавир[®]) и интерферон альфа-2b (виферон[®]).

Следует отметить, что эти препараты, по уровню безопасности относятся к категории FDA «С» [30], которая указывает на то, что не были проведены клинические исследования для оценки безопасности применения данных препаратов для беременных и кормящих женщин. Поэтому при их назначении пациентки подписывали письменное информированное добровольное согласие [81]. Информированное добровольное согласие не брали в случаях тяжелого состояния, по решению консилиума.

Этиотропная терапия использовалась во всех случаях заболевания беременных осложненными формами гриппа 100%, в 85,9% случаев ($p\chi^2 < 0,0001$) заболевания неосложненными формами (табл.15). Отказались от лечения противовирусными препаратами, опасаясь их отрицательного действия на плод, 14,1% женщин, заболевших пандемическим гриппом средней степени тяжести.

Среди беременных с тяжелыми формами гриппа озельтамивир (тамифлю[®]) использовался в 96,4% (135/140) случаев. Из них в суточной дозировке 150 мг (75 мг 2 раза) в течение 5 дней препарат принимали 62,2% женщин. При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии беременные получали удвоенные дозы озельтамивира (тамифлю[®]): в 17,8% случаев дозировка составила 75 мг 3 раза в сутки (225 мг/сут) и в 20% – по 150 мг 2 раза (300 мг/сут), курс лечения увеличивали до 7-10 дней. При гриппе средней степени озельтамивир (тамифлю[®]) использовался в 56,9% случаев (87/135) в суточной дозировке 150 мг (75 мг 2 раза) в течение 5 дней (табл.15). Ни одна

из пациенток не принимала озельтамивир (тамифлю®) на амбулаторном этапе с лечебной целью в дебюте заболевания.

В качестве противовирусной терапии занамивир (реленза®) использовалась в 2,1% (3/120) у беременных с тяжелым течением гриппа и не применялась при неосложненном гриппе – 0% (табл. 15).

Циклоферон (циклоферон®) по 500 мг 2 раза в день в/в до 10 дней назначался при тяжелом течении гриппа в 48,6% случаях. При гриппе средней степени препарат использовался в таблетированной форме в дозировке 600 мг 1 раз в день по схеме в 6,5% (табл. 15).

Умифеновир (арбидол®) в лечебной дозировке 200 мг 4 раза в день (каждые 6 часов) в течение 10 дней принимали 12,8% беременных с осложненным гриппом и 17% – с неосложненным течением гриппа (табл. 15).

Интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон®) – 500000 МЕ 2 раза в день 5 дней использовали 86,4% (121/140) женщин с вирусно-бактериальной пневмонией и 85,6% (131/153) – при среднетяжелом гриппе.

В 5% (7/140) случаев в качестве противовирусной терапии при тяжелом течении гриппа применялся панавир (панавир®) [148], в группе неосложненного гриппа – 0% (табл. 15).

Кагоцел (кагоцел®) чаще использовался при лечении вирусно-бактериальных пневмоний 8,6%, при гриппе средней степени – 1,3%. В единичных случаях применялся ингавирин (ингавирин®): 2,8% - при осложненном гриппе и 3,3% при неосложненном его течении (табл. 15). Следует особо отметить, что ингавирин и кагоцел использовались только в послеродовом периоде.

**Таблица 15 - Противовирусные препараты для лечения гриппа
А(Н1N1)pdm09**

Препарат	Дозировка	Осложненный грипп, n=140 Абс, %	Неосложненный грипп, n=178 Абс, %	χ^2	p
Озельтамивир (тамифлю®)	В различных дозировках	135 96,4%	87 56,9%	81,38 9	0,000
Озельтамивир (тамифлю®)	75 мг 2 раза в день 5 дней	84 62,2%	87 56,9%	4,992	0,025
Озельтамивир (тамифлю®)	75 мг 3 раза в день до 10 дней	24 17,8%	0	15,54 7	0,000
Озельтамивир (тамифлю®)	150 мг 2 раза в день до 10 дней	27 20%	0	17,98 1	0,000
Занамивир (реленза®)	10 мг ингаляции 2 раза в день 5-10 дней	3 2,1%	0	1,899	0,68
Интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон®)	500000 МЕ 2 раза в день 5-10 дней, далее поддерживающая доза 150000 МЕ 2 раза в день по 2 раза в неделю 3 недели	121 86,4%	131 85,6%	7,086	0,008
Циклоферон (циклоферон®)	500 мг 2 раза в день в/в 10 дней	68 48,6%	0	94,06 8	0,000
Циклоферон (циклоферон®)	600 мг 1 раз в день внутрь по схеме	0	10 6,5%	7,595	0,006
Умифеновир (арбидол®)	200 мг 4 раза в день, 10 дней	18 12,8%	26 17%	0,683	0,409
Панавир (панавир®)	0,04% 5,0 мл в/в 1 раз в день, 2 дня	7 5%	0	5,840	0,016
Кагоцел (кагоцел®)	в первые 2 дня - по 2 таб. 3 раза/сут, в последующие 2 дня - по 1 таб. 3 раза/сут.	12 8,6%	2 1,3%	6,957	0,008
Ингавирин (ингавирин®)	90 мг 1 раз в день, 5 дней	4 2,8%	5 3,3%	0,018	0,892
Всего использовали противовирусную терапию	-	140 100%	153 86%	19,44 6	0,000

При лечении тяжелых осложненных форм гриппа назначалась комбинация 2-3 противовирусных препаратов в 100% (140) случаев, в группе больных с неосложненным течением гриппа комбинация препаратов использовалась более чем в половине процентов случаев – 60,1% (92/153) (табл. 16).

Таблица 16 - Комбинации противовирусных препаратов для лечения гриппа А(Н1N1)pdm09

Комбинация противовирусных препаратов	Осложненный грипп, n=140 Абс, %	Неосложненный грипп, n=153 Абс, %	χ^2	p
Использовалась всего	140 100%	92 60,1%	68,095	0,000
Озельтамивир (тамифлю [®]) +интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон [®])	57 40,7%	66 43,1%	0,091	0,763
Озельтамивир (тамифлю [®]) + интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон [®]) + циклоферон (циклоферон [®])	50 35,7%	-	63,387	0,000
Озельтамивир (тамифлю [®]) +циклоферон (циклоферон [®])	19 13,5%	-	20,023	0,000
Умифеновир (арбидол [®]) + озельтамивир (тамифлю [®]) + интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон [®])	10 7,1%	-	9,252	0,002
Циклоферон (циклоферон [®]) + интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон [®])	4 2,8%	7 4,6%	0,216	0,642
Умифеновир (арбидол [®]) + интерферон альфа-2b в суппозиториях (виферон [®])	-	12 7,8%	9,540	0,002
Озельтамивир (тамифлю [®]) + умифеновир (арбидол [®])	-	4 2,6%	2,023	0,155
Озельтамивир (тамифлю [®]) + умифеновир (арбидол [®]) + циклоферон (циклоферон [®])	-	3 2%	1,176	0,278

Адекватная антибактериальная терапия также рассматривается в качестве ведущего фактора, позволяющего улучшить исход при пневмониях и сократить сроки лечения в стационаре [26, 42, 81, 94, 116, 137, 195]. Антибактериальная терапия назначалась во всех случаях осложненного гриппа – 100%. При пандемическом гриппе средней степени тяжести антибактериальная терапия проводилась в 89% (158/178), в случаях коморбидности и риска развития осложнений.

При выявлении клинических и рентгенографических признаков пневмонии, сохранении или повышении температуры, обнаружении нейтрофильного сдвига в формуле крови антибактериальная терапия назначалась незамедлительно в соответствии с практическими рекомендациями по лечению пневмонии у взрослых [26].

Виды и дозировки антибактериальных препаратов, используемых для лечения пневмонии у беременных, предписанные «Клиническим протоколом по лечению гриппа и его осложнений у беременных» [81] представлены в табл. 17.

Таблица 17 - Дозы антибактериальных препаратов, используемых при лечении вирусно-бактериальной пневмонии у беременных

Препарат	Дозировка
Защищенные аминопенициллины (Амоксиклав [®])	1,2 г в/в каждые 6-8 часов
Азитромицин (Сумамед [®])	500 мг в/в 1 раз в сутки
Цефтриаксон (Медаксон [®] , Мовигип [®])	2 г в/в, в/м каждые 24 часа
Цефотаксим (Цефабол [®])	2 г в/в, в/м каждые 8 часов
Цефипим (Максипим [®])	2-3 г в/в каждые 12 часов
Имипинем (Тиенам [®])	500 мг в/в каждые 6 часов или 1 г в/в каждые 8 часов
Меропенем (Меронем [®]) *	1 г каждые 8 часов
Линезолид (Зивокс [®]) *	600 мг в/в каждые 12 часов
Примечание: * - применение у беременных возможно, если потенциальная польза от лечения превышает риск неблагоприятных исходов у плода.	

Антибактериальные препараты, использовавшиеся при лечении гриппа А(Н1N1)рdm09 у пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 18.

В большинстве случаев для антибактериальной терапии при пневмонии у беременных использовали препараты из группы защищенных аминопенициллинов – 87,1% (122/140), при гриппе средней степени тяжести – 62,9% (112/178).

Цефалоспорины применяли в 84,3% (118/140) случаев для лечения осложненного и в 66,3% (118/178) при неосложненном гриппе.

Для лечения пневмонии чаще использовали цефалоспорины III поколения – 48,3% (57/118), на втором месте по частоте применяли цефалоспорины II поколения – 45,7% (54/118), далее цефалоспорины I поколения – 5,9%

(7/118). В терапии неосложненных форм пандемического гриппа чаще использовались цефалоспорины III поколения – 66,1% (78/118), затем цефалоспорины I поколения – 23,7% (28/118), реже – цефалоспорины II поколения 10,2% (12/118).

Между группами с осложненным и неосложненным течением гриппа статистически значимой была разница в частоте применения препаратов из группы макролидов: 38,6% (54/140) случаев в группе осложненного течения гриппа и 5,7% (9/158) в группе неосложненного гриппа.

В 33,6% (47/140) у беременных с осложненными формами гриппа назначался линезолид (зивокс[®]), при неосложненном течении гриппа – 0% (0/100, $p\chi^2=0,000$).

Урофосфабол применялся в 17,8% (25/140) случаев при лечении пневмонии и в 7,6% (12/153) – при неосложненном гриппе.

Реже других противомикробных средств для лечения вирусно-бактериальной пневмонии использовались карбапенемы – 7,1% (10/140), гликопептиды – 2,1% (3/140), фторхинолоны – 1,4% (2/140). При неосложненном течении гриппа данные антибактериальные средства не применялись.

Продолжительность антибактериальной терапии составляла 10–14 дней.

Таблица 18 - Группы антибактериальных препаратов, применявшихся у беременных с пандемическим гриппом

Антибактериальные препараты	Осложненный грипп, n=140 Абс, %	Неосложненный грипп, n=178 Абс, %	χ^2	p
Всего применяли	140 100%	158 88,7%	14,934	0,000
Защищенные аминопенициллины	122 87,1%	112 62,9%	22,423	0,000
Цефалоспорины	118 84,3%	118 66,3%	12,335	0,000
Цефалоспорины I поколения	7 5,9 %	28 23,7%	8,149	0,004
Цефалоспорины II поколения	54 45,7%	12 10,2%	46,357	0,000
Цефалоспорины III поколения	57 48,3%	78 66,1%	0,195	0,658
Цефалоспорины IV поколения	15 10,7%	-	17,703	0,000
Макролиды	54 38,5%	9 5,7%	53,319	0,000
Линезолид (Зивокс)	47 33,6%	0	67,481	0,000
Урофосфабол	25 17,8%	12 7,6%	8,367	0,004
Карбапенемы	10 7,1%	0	10,887	0,000
Гликопептиды	3 2,1%	0	1,899	0,168
Фторхинолоны	2 1,4%	0	0,784	0,376

Антибактериальная терапия одним препаратом чаще применялась у больных неосложненными формами гриппа – 52,5% (83/158), при осложненном гриппе – 14,2% (20/140, $\chi^2=46,33$, p=0,000). Монотерапию цефалоспорины получили 39,2% (62/158) больных со среднетяжелым течением гриппа и 10,7% (15/140, $\chi^2=30,05$, p=0,000) пациенток с осложненным гриппом (рис. 9). В 11,3% (18/158) для лечения неосложненного гриппа применялись препараты группы аминопенициллинов, при осложненном гриппе – 0% (0/140, $\chi^2=15,027$ p=0,000). Макролиды применялись у 3,6% (5/140) женщин с тяжелым течением гриппа и 2,5% (4/158, $\chi^2=0,034$, p=0,854) больных с неосложненным гриппом.

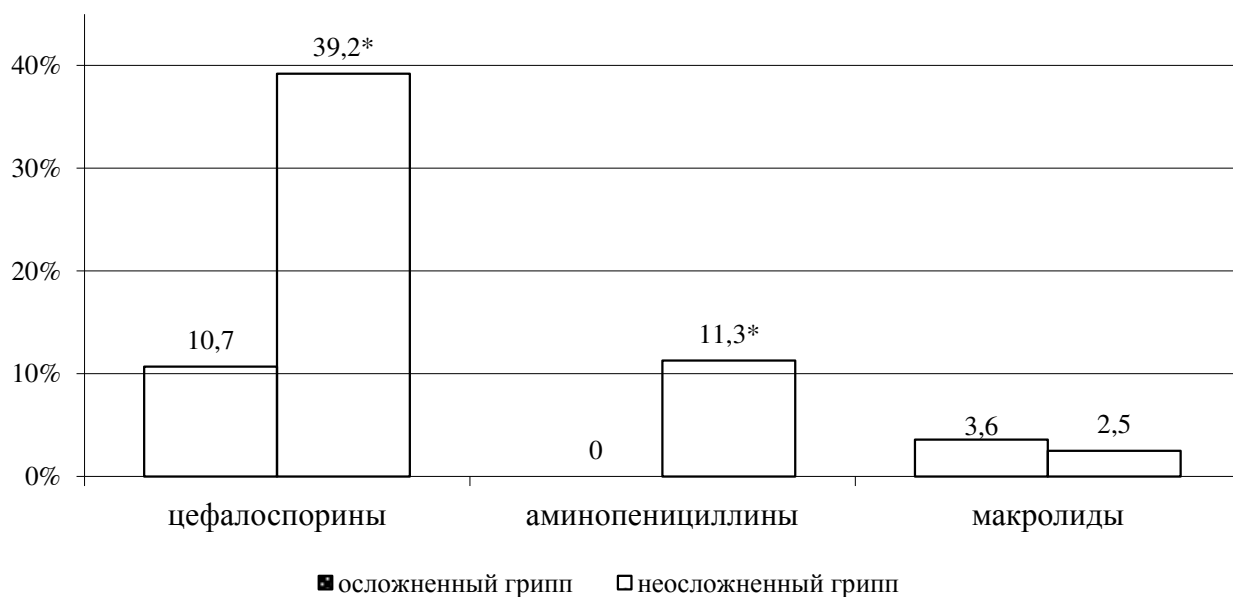


Рисунок 9 - Антибактериальные препараты, используемые в монорезиме для лечения пандемического гриппа

Примечание: * - различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

В 85,7% (120/140) случаев при тяжелом течении гриппа использовалась комбинация антибактериальных препаратов, при неосложненном течении гриппа – 41,8% (66/158) (рис. 10). При этом в группе крайне тяжелого течения гриппа в 7,1% (10/140) в связи с отрицательной динамикой и присоединением осложнений на фоне гриппозных пневмоний проводилась модификация антибактериальной терапии с учетом бактериологического мониторинга. При неэффективности стартового режима изменение схемы лечения пневмоний однократно потребовалось у 4,3% (6/140) пациенток, двукратная и более (до 3) смены антимикробной терапии у 2,8% (4/140).

В группе больных с вирусно-бактериальной пневмонией чаще использовалось сочетание аминопенициллина и цефалоспоринов III – IV поколения – 42,8% (60/140), при гриппе средней степени тяжести – 6,3% (10/158, $\chi^2=53,095$, $p=0,000$). Сочетание цефалоспоринов и макролидов в группе больных тяжелым течением пандемического гриппа использовалось в 21,4% (30/140), при среднетяжелом гриппе – 3,1% (5/158, $\chi^2=22,158$, $p=0,000$). Аминопенициллины в комбинации с макролидами при осложненном течении

гриппа применялись в 20% (28/140) случаев, при неосложненном гриппе – 0% (0/158, $\chi^2=32,567$, $p=0,000$). Препараты из группы карбапенемов использовались только в группе осложненного течения гриппа – 7,1% (10/140), при неосложненном гриппе – 0% (0/158, $\chi^2=9,579$, $p=0,002$). Данная группа препаратов у больных вирусно-бактериальной пневмонией использовалась в сочетании с аминопенициллинами – 4,3% (6/140), при неосложненном гриппе – 0% (0/158, $\chi^2=4,91$, $p=0,027$); в комбинации с цефалоспоридами в 2,1% (3/140), при среднетяжелом гриппе – 0% (0/158, $\chi^2=1,61$, $p=0,205$); в сочетании с макролидами – 1,4% (2/140), при неосложненном гриппе – 0% (0/158, $\chi^2=0,635$, $p=0,426$).

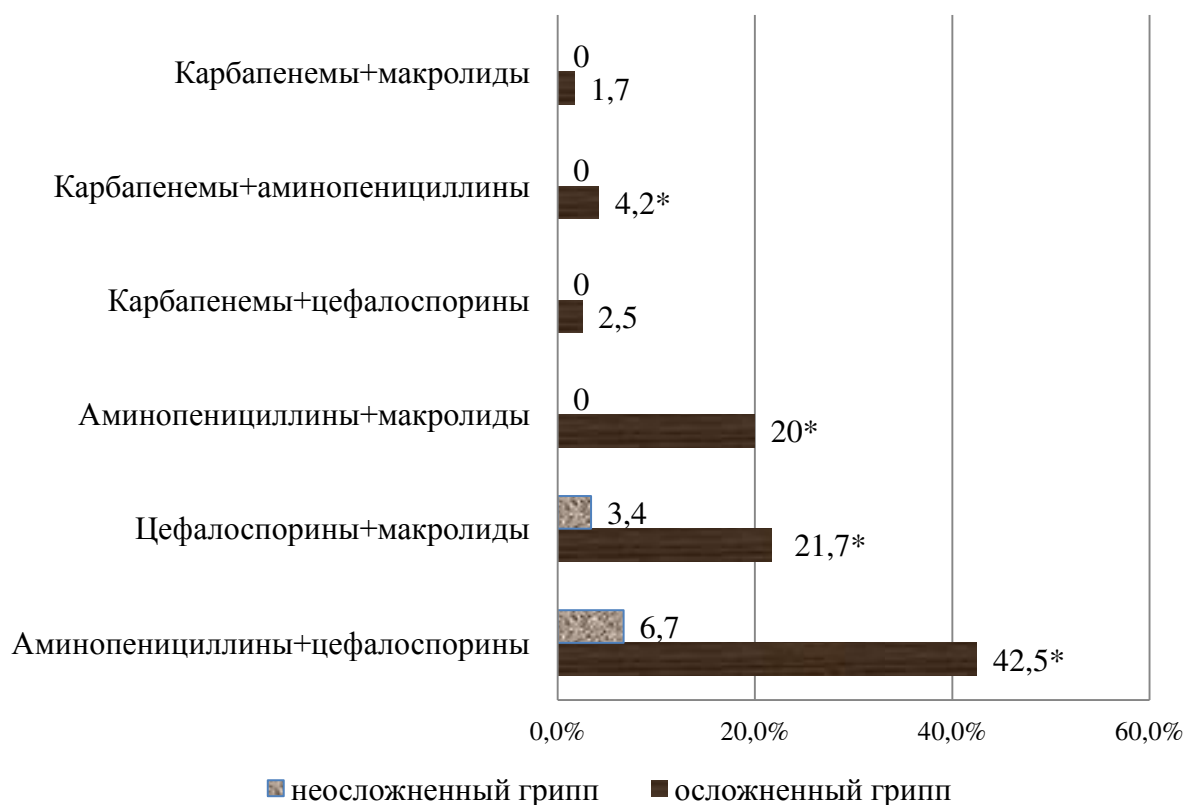


Рисунок 10 - Комбинация антибактериальных препаратов при лечении пандемического гриппа

Примечание: * - различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

У всех госпитализированных беременных с гриппом определялись показатели насыщенности крови кислородом. Средние величины SpO_2 у больных осложненными формами гриппа составили $90,2 \pm 4,1\%$, у женщин, получавших лечение в отделениях интенсивной терапии, – $84,4 \pm 5,1\%$ ($p=0,011$).

В 26,4% (37/140) случаях у больных с пневмониями возникла необходимость назначения респираторной поддержки (показание – $SpO_2 < 90\%$) [57, 42, 81]. Средняя длительность респираторной терапии составила $6,6 \pm 2,5$ суток. Респираторная поддержка проводилась тремя методами: ингаляции увлажненным кислородом, неинвазивная и инвазивная вентиляция легких. Неэффективность проводимой респираторной поддержки служила основанием для перехода от одного метода к другому. Ингаляция увлажненного кислорода через назальную канюлю поток O_2 от 4-6 до 10-15 л/мин в положении больной с приподнятым головным концом кровати на 30° проводилась в 73% (27/37) случаев респираторной терапии, при этом положительным ответом считался прирост SpO_2 на 2% и более. Средняя продолжительность ингаляции увлажненного кислорода составила $6,2 \pm 0,1$ суток. При выраженном тахипноэ, активном участии в акте дыхания вспомогательной мускулатуры грудной клетки и брюшного пресса производилась неинвазивная вентиляция легких с постоянным положительным давлением в течение всей фазы выдоха и вдоха (CPAP) [207], продолжительность которой составила в среднем $5,9 \pm 1,2$ суток. CPAP использовался в 35,1% (13/37) случаев.

Ортотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) применялась в 13,5% (5/37) случаев респираторной терапии. Показаниями к инвазивной ИВЛ при пневмонии являлись: неэффективность методов ИВЛ (тахипноэ более 40 в минуту, не исчезающее после снижения температуры, продолжающееся снижение PaO_2 , несмотря на повышенную FiO_2 , прогрессирующее снижение $PaCO_2$, снижение $SpO_2 < 80\%$ на фоне ингаляции кислорода, $PaO_2/FiO_2 < 200$ мм.рт.ст.); вторая стадия ОРДС по клинкорентгенологическим данным, нарушение сознания и психики (сонливость, эйфория, возбуждение, галлюцинации). Длительность ИВЛ составила в среднем $5,3 \pm 1,9$ суток.

Инициация перевода на самостоятельное дыхание начиналась при PaO_2 более 60 мм рт. ст., а SpO_2 выше 95%, частоте дыхания менее 25 в минуту. Перед экстубацией проводили санацию трахеобронхиального дерева. После

отключения от респиратора продолжали подачу кислорода через лицевую маску со скоростью потока 4-6 л/мин.

Респираторную терапию при вирусно-бактериальных пневмониях сочетали с введением лекарственных средств через небулайзер с целью купирования неэффективного и непродуктивного кашля. В качестве бронхолитических, муколитических и отхаркивающих средств во всех триместрах беременности использовался лазолван (2-3 мл с физиологическим раствором в соотношении 1:1 2-3 раза в день) в 40% (56/140) случаев; во втором и третьем триместрах гестации применялся беродуал (по 20 капель в 2-4 мл физиологического раствора 2 раза в день) в 54,2% (76/140) случаев.

Глюкокортикостероиды (преднизолон 60-90 мг/сутки в/в или 30-40 мг per os) применялись у 15% (21/140) больных тяжелым гриппом при развитии ОРДС и септического шока, при среднетяжелом течении гриппа не использовался – 0% (0/100, $p\chi^2=0,000$). Схема назначения преднизолона: 0,5 мг/кг 2 раза в сутки в течении 5 дней, затем 0,5 мг/кг в сутки 3 дня, далее 0,25 мг/кг в сутки 3 дня.

При клинических проявлениях геморрагического синдрома у больных с тяжелым течением гриппа А(Н1N1) переливалось 500 мл свежезамороженной плазмы (СЗП) в 4,3% (6/140) случаев.

При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии в 5,7% (8/140) случаев использовался иммуновенин, при неосложненном гриппе – 0%.

Инфузионная терапия проводилась в 68,6% (96/140) случаев лечения вирусно-бактериальной терапии, при неосложненном течении гриппа – 10,6% (19/178, $p\chi^2=0,000$). В качестве препаратов для инфузионной терапии использовались кристаллоиды и коллоиды в сочетании 2:1. Объем инфузионной терапии рассчитывался индивидуально, с учётом выраженности симптома интоксикации, при развитии септического шока и акушерских осложнений [57]. Во избежание опасности некардиогенного отека легких, дезинтоксикационная терапия проводилась под контролем ЦВД (8-12 мм рт. ст., при

ИВЛ 12-15 мм рт. ст.), среднего АД (≥ 65 мм рт. ст.), диуреза (0,5 мл/кг/ч), гематокрита (30%) [57]. Средний объем инфузионной терапии составил $1113,8 \pm 40,7$ мл/сутки при вирусно-бактериальной пневмонии и $580 \pm 20,2$ мл/сутки при среднетяжелом течении гриппа.

Важным аспектом симптоматической терапии при гриппе является купирование лихорадки у беременных, поскольку она является риском невынашивания [299, 324]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, CDC, клиническим протоколом, утвержденным Министерством Здравоохранения Забайкальского края (2009) [81, 231, 232, 320] всем женщинам с пандемическим гриппом при повышении температуры тела выше 38°C назначался парацетамол.

Дезагреганты применялись в качестве симптоматической терапии только у больных тяжелыми формами гриппа в 10% (14/140). В 12,1% (17/140) случаев при пневмонии на фоне гриппа использовались гепатопротекторы, при неосложненном гриппе – 0%.

Таким образом, одним из факторов риска для развития тяжелых осложненных форм гриппа А(Н1N1)09 у беременных было позднее обращение за медицинской помощью, и, следовательно, позднее начало этиотропной, антибактериальной терапии и респираторной поддержки.

Своевременно начатая противовирусная, комбинированная антибактериальная терапия и респираторная поддержка оказала высокий терапевтический эффект при лечении вирусно-бактериальной пневмонии во время эпидемии гриппа. В результате применения указанного выше комплекса лечения в 93,4% (128/137) случаев у больных при контрольном рентгенологическом исследовании констатировано полное разрешение вирусно-бактериальной пневмонии, однако в 6,6% (9/137) случаев на рентгенограммах при выписке из стационара выявлялись признаки пневмофиброза.

3.2 Беременность и роды в очаге пандемического гриппа

3.2.1 Осложнения беременности у женщин, перенесших пандемический грипп А(Н1N1)pdm09

Нами проанализировано клиническое течение беременности в динамике в зависимости от степени тяжести и срока гестации, на котором был перенесен грипп. Анализ течения беременности у женщин, перенесших пандемический грипп, выявил неблагоприятное влияние вируса на процесс гестации. Осложненное течение беременности отмечалось у большинства заболевших гриппом беременных - 94,9% (374/394) и у 53,4% (54/101, $p\chi^2=0,000$) женщин группы контроля.

Частота осложнений беременности у женщин, перенесших пандемический грипп, представлена в таблице 19. Детальный анализ течения беременности в зависимости от тяжести течения гриппа приведен в таблице 20, от триместра гестации - в таблице 21.

Угроза прерывания беременности, потребовавшая стационарного лечения, осложнила течение беременности в 24,8% переболевших женщин (табл. 19) независимо от степени тяжести (табл. 20) и срока гестации (табл. 21), на котором был перенесен грипп и 22,8% беременных группы контроля ($p>0,05$).

Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии (МКБ: O12); вызванные беременностью отеки (МКБ: O12.0); вызванная беременностью протеинурия (МКБ: O12.1); вызванные беременностью отеки с протеинурией (МКБ: O12.2) зарегистрированы с одинаковой частотой среди пациенток с гриппом в анамнезе и в группе контроля, без значимой разницы по сроку и тяжести течения заболевания ($p>0,05$) (табл. 19, 20, 21).

Преэклампсия (ПЭ) (МКБ: O14) у женщин с пандемическим гриппом осложнила впоследствии беременность у каждой шестой женщины (17%), у не заболевших в эпидемию гриппом всего в 5,9% случаев ($p=0,004$) (табл. 19).

Таблица 19 - Осложнения беременности у женщин, перенесших пандемический грипп А(Н1N1)pdm09

Осложнение беременности (шифр по МКБ)	Заболевшие гриппом n=394	Незабо- левшие гриппом n=101	Вели- чина V- крите- рия Краме- ра	χ^2	p
Угроза прерывания беременности (O47.0)	98 24,9%	23 22,8%	-	0,095	0,758
Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии (O12), отеки (O12.0), протеинурия (O12.1), отеки с протеинурией (O12.2)	43 10,9%	6 5,9%	-	1,706	0,191
Умеренная (O14.0) и тяжелая (O14.1) преэклампсия	67 17%	5 4,9%	0,139	8,454	0,004*
Холестаз (O26.6)	35 8,9%	0	0,144	8,350	0,004*
Гестационная анемия (O99.0)	135 34,3%	10 9,9%	0,444	21,877	0,000*
Гестационный пиелонефрит (O23.0)	38 9,6%	2 2%	0,155	5,368	0,021*
Обострение хронических заболеваний	55 13,9%	1 1%	0,174	12,216	0,000*
Плацентарные нарушения (O43)	320 81,2%	35 34,6%	0,433	83,657	0,000*
Хроническая гипоксия плода (O36.3)	209 53%	22 21,8%	0,314	30,327	0,000*
ЗРП (O36.5)	56 14,2%	11 10,9%	-	0,501	0,479
Многоводие (O40)	23 5,8%	4 4%	-	0,246	0,620
Маловодие (O41.0)	83 21%	12 11,9%	0,161	3,801	0,051*
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Таблица 20 - Осложнения беременности в зависимости от степени тяжести пандемического гриппа А(Н1N1)pdm09

Осложнение беременности (шифр по МКБ)	Легкий n=76	Сред- нетяже- лый n=178	Тяже- лый n=140	χ^2	P
Угроза прерывания беременности (O47.0)	12 15,8%	50 28%	36 25,7%	4,395	0,111
Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии (O12), отеки (O12.0), протеинурия (O12.1), отеки с протеинурией (O12.2)	6 7,9%	20 11,2%	17 12,1%	0,949	0,622
Умеренная (O14.0) и тяжелая (O14.1) пре-эклампсия	12 15,8%	30 16,8%	25 17,8%	0,154	0,926
Холестаз (O26.6)	7 9,2%	14 7,9%	14 10%	0,454	0,797
Гестационная анемия (O99.0)	11 14,5%	39 21,9%	85 60,7%	68,762	0,000*
Гестационный пиелонефрит (O23.0)	8 10,5%	11 6,2%	19 13,6%	4,997	0,082
Обострение хронических заболеваний	8 10,5%	28 15,7%	19 13,6%	1,228	0,541
Плацентарные нарушения (O43)	63 82,9%	134 75,3%	123 87,8%	8,299	0,016*
Хроническая гипоксия плода (O36.3)	34 44,7%	81 45,5%	94 67,1%	17,340	0,000*
ЗРП (O36.5)	7 9,2%	22 12,3%	27 19,3%	5,016	0,081
Многоводие (O40)	4 5,2%	15 8,4%	4 2,9%	4,479	0,106
Маловодие (O41.0)	15 19,7%	28 15,7%	40 28,6%	7,871	0,020*
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Таблица 21 - Осложнения беременности в зависимости от триместра, в котором был перенесен пандемический грипп А(Н1N1)pdm09

Осложнение беременности (шифр по МКБ)	I триместр n =46	II триместр n =162	III триместр n =186	χ^2	P
Угроза прерывания беременности (O47.0)	12 26,1%	42 25,9%	44 23,6%	0,280	0,869
Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии (O12), отеки (O12.0), протеинурия (O12.1), отеки с протеинурией (O12.2)	3 6,5%	18 11,1%	22 11,8%	1,079	0,583
Умеренная (O14.0) и тяжелая (O14.1) преэклампсия	7 15,2%	26 16,1%	34 18,3%	0,423	0,809
Холестаз (O26.6)	2 4,3%	11 6,8%	22 11,8%	4,039	0,133
Гестационная анемия (O99.0)	11 23,9%	51 31,5%	73 39,2%	4,796	0,091
Гестационный пиелонефрит (O23.0)	5 10,9%	11 6,8%	22 11,8%	2,611	0,271
Обострение хронических заболеваний	3 6,5%	14 8,6%	38 20,4%	12,416	0,002*
Плацентарные нарушения (O43)	29 63%	134 82,7%	157 84,4%	11,440	0,003*
Хроническая гипоксия плода (O36.3)	14 30,4%	79 48,8%	116 62,4%	17,120	0,000*
ЗРП (O36.5)	1 2,2%	22 13,6%	33 17,7%	7,421	0,024*
Многоводие (O40)	1 2,2%	10 6,2%	12 6,4%	1,284	0,526
Маловодие (O41.0)	1 2,2%	31 19,1%	51 27,4%	14,752	0,000*
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Частота ПЭ не имела значимых различий как при тяжелом, так и при неосложненных его формах (табл. 20). В то же время невозможно связать развитие ПЭ со сроком гестации, когда был перенесен грипп (табл. 21).

Характерным осложнением беременности у женщин с пандемическим гриппом в анамнезе являлся холестаз, который встречался в 8,9% группы наблюдения, в контроле 0% ($p=0,004$) (табл. 19). Значимых различий по ча-

стоте развития холестаза в зависимости от тяжести перенесенного гриппа и триместра гестации не выявлено (табл. 20, 21).

У каждой третьей переболевшей гриппом пациентки (34,3%) беременность сопровождалась гестационной анемией, в отличие от группы сравнения (9,9%) (табл.19). Более того, нами установлено, что женщины после тяжелого гриппа страдают анемией беременных в 3-4 раза чаще, чем после неосложненных его форм (табл. 20). Не выявлено внутригрупповых различий по частоте развития гестационной анемии между триместрами беременности, в которых возник пандемический грипп (табл. 21).

Гестационный пиелонефрит почти в 5 раз чаще (9,6%) осложнил течение беременности у женщин, перенесших пандемический грипп по сравнению с незаболевшими (2%) (табл. 19). Связи между сроком беременности, где произошло инфицирование гриппом, степенью тяжести перенесенной инфекции с частотой развития гестационного пиелонефрита не выявлено (табл. 20, 21).

В ходе нашего исследования установлено, что обострение хронических заболеваний (хронический гайморит, хронический бронхит, бронхиальная астма, хронический пиелонефрит) в 13,9% (55/394) случаев осложнило течение беременности после перенесенного пандемического гриппа, в группе сравнения – 1% (1/101) (табл. 19). Причем чаще хронические заболевания обострялись после гриппа, перенесенного в III триместре гестации, независимо от тяжести инфекционного заболевания (табл.20, 21).

Анализ состояния плацентарной системы у пациенток выявил неблагоприятное влияние вируса гриппа A(H1N1)pdm09 на развитие и функционирование плаценты и внутриутробного плода.

При комплексной оценке фетоплацентарного комплекса у большинства пациенток, перенесших грипп A(H1N1)pdm09, в дальнейшем выявлены признаки плацентарных нарушений (81,2%), в группе сравнения в 2,3 раза реже - 34,6% (табл. 19). Примечательно, что на частоту развития данного осложне-

ния повлияла и степень тяжести инфекции (как правило, тяжелая) и срок, на котором был перенесен грипп (II и III триместр гестации) (табл. 20, 21).

Хроническая гипоксия плода (ХГП) была диагностирована у каждой второй заболевшей гриппом женщины (53%), среди незаболевших беременных данный показатель был в 2,4 раза меньше - 21,8% (табл. 19). Частота развития ХГП находилась в прямой зависимости от степени тяжести перенесенного гриппа (табл. 20). Более того, возникновение данного осложнения зависело и от срока гестации.

В ходе комплексного абдоминального ультразвукового исследования была проведена оценка фетометрических показателей и выявлены различные эхографические признаки плацентарной недостаточности.

Анализ фетометрических показателей выявил, что в большинстве наблюдений, а именно в 85,8% (338/394) группы наблюдения и 89,1% (90/101) группы сравнения они соответствовали гестационным нормам. ЗРП диагностирована независимо от степени перенесенного гриппа. Так, асимметричная форма ЗРП развилась в 9,2% (7/76) случаев у беременных с легким течением гриппа, у 12,3% (22/178) – со среднетяжелым гриппом и у 19,3% (27/140) с осложненным течением ($p=0,081$) (табл. 20). Показательно, что возникновение ЗРП ассоциировалось с гриппом, перенесенным во II и III триместрах гестации (табл. 21).

Количество околоплодных вод, являющихся продуктом метаболических процессов матери, плода и плодных оболочек, которое считается показателем внутриутробного состояния плода [145, 187], соответствовало норме у большинства пациенток.

Патология амниона диагностирована у 26,8% (106/394) пациенток после перенесенного гриппа и у 15,9% (16/101) в группе сравнения ($\chi^2=4,718$, $p=0,03$) (табл. 19).

Не обнаружено значимой разницы в возникновении многоводия между заболевшими и интактными женщинами (табл. 19), также как не выявлено внутригрупповых различий по частоте развития данного осложнения в зави-

симости от степени перенесенной инфекции и триместра беременности, в которых возник пандемический грипп и, вероятно, данная патология амниона не характерна для него (табл. 20, 21).

Нарушение образования и резорбции амниотической жидкости с развитием маловодия зарегистрировано у 21% (83/394) пациенток, перенесших грипп во время беременности, у 11,9% (12/101) женщин в контрольной группе ($p=0,051$) (табл.19). Изучение частоты маловодия в зависимости от степени тяжести инфекции показало, что тяжелые формы гриппа значимо чаще приводят к возникновению данного осложнения (табл. 20). Более того, на распространенность развития маловодия повлиял и срок, на котором был перенесен грипп (II и, в большей степени, III триместр гестации) (табл. 21). После гриппа A(H1N1)pdm09, перенесенного в I триместре беременности, маловодие развилось в одном случае (2,2%). При пандемическом гриппе во II триместре в последующем маловодие возникло у 19,1% (31/162) женщин. После пандемического гриппа, перенесенного в III триместре, маловодие отмечено в 27,4% случаев (51/186, $p=0,000$).

Таким образом, течение беременности у женщин, переболевших гриппом, чаще сопровождалось осложнениями, наиболее распространенными из которых были плацентарные нарушения, хроническая гипоксия плода, гестационная анемия, патология амниона в виде маловодия, преэклампсия и обострение хронических заболеваний. Из акушерских осложнений после тяжелого течения гриппа наиболее часто развивались гестационная анемия, плацентарные нарушения, хроническая гипоксия плода и маловодие ($p<0,05$).

3.2.2 Особенности течения родов и послеродового периода у женщин, переболевших гриппом

Мы проследили особенности течения родового акта у всех исследуемых нами женщин. Беременность завершилась родами в срок у 88,1% (347/394) женщин после пандемического гриппа, у 96% (97/101) беременных группы сравнения ($\chi^2=4,695$, $p=0,030$).

Преждевременные роды зарегистрированы чаще у беременных, перенесших пандемический грипп (табл. 22). Частота развития преждевременных родов находилась в прямой зависимости от тяжести течения инфекции и срока гестации (табл. 23 и 24).

Таблица 22 - Течение родов среди заболевших и не заболевших гриппом женщин

Осложнение родов (шифр по МКБ)	Всего n=394	Группа сравнения n=101	Величина V-критерия Крамера	χ^2	p
Преждевременные роды (O60)	47 11,9%	4 4%	0,106	4,695	0,030*
Абдоминальные оперативные роды (O82)	78 19,8%	17 16,8%	0,126	0,285	0,594
Несвоевременное излитие вод (O42)	80 20,3%	15 14,8%	-	1,210	0,271
Аномалии родовой деятельности (O62)	56 14,2%	22 21,8%	-	2,923	0,087
Патологический прелиминарный период (O62.2)	11 2,8%	3 2,9%	-	0,058	0,810
Дискоординированная родовая деятельность (O62.4)	9 2,3%	6 5,9%	-	2,519	0,112
Слабость родовой деятельности (O62.0; O62.1)	24 6,1%	10 9,9%	-	1,277	0,258
Быстрые и стремительные роды (O62.3)	5 3,04%	3 3%	-	0,589	0,443
Задержка частей плаценты, плотное прикрепление последа (O72.0, O73.0)	11 2,8%	2 2%	-	0,005	0,944
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

**Таблица 23 - Осложнения родов в зависимости от степени тяжести
гриппа А(Н1N1)pdm09**

Осложнение родов (шифр по МКБ)	Легкий n=76	Среднетяжелый n=178	Тяжелый n=140	χ^2	p
Преждевременные роды (O60)	6 7,9%	15 8,4%	26 18,5%	9,135	0,010*
Абдоминальные опера- тивные роды (O82)	22 28,9%	31 17,4%	25 17,8%	4,975	0,083
Несвоевременное излитие вод (O42)	13 17,1%	32 18%	35 25%	2,984	0,225
Аномалии родовой дея- тельности (O62)	8 10,5%	21 11,8%	27 19,3%	4,653	0,098
Патологический прелиминарный период (O62.2)	2 2,6%	5 2,8%	4 2,8%	0,010	0,995
Дискоординированная родовая деятельность (O62.4)	2 2,6%	2 1,1%	5 3,6%	2,155	0,341
Слабость родовой дея- тельности (O62.0; O62.1)	2 2,6%	10 5,6%	10 7,1%	1,992	0,369
Быстрые и стремительные роды (O62.3)	2 2,6%	2 1,1%	8 5,7%	5,605	0,061
Задержка частей плацен- ты, плотное прикрепле- ние последа (O72.0, O73.0)	2 2,6%	6 3,4%	3 2,1%	0,444	0,801
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Таблица 24 - Осложнения родов в зависимости от триместра, на котором был перенесен грипп А(Н1N1)pdm09

Осложнение родов (шифр по МКБ)	I триместр n =46	II триместр n =162	III триместр n =186	χ^2	p
Преждевременные роды (O60)	0	19 11,7%	28 15%	7,965	0,019*
Абдоминальные оперативные роды (O82)	7 15,2%	31 19,1%	40 21,5%	0,994	0,608
Несвоевременное излитие вод (O42)	6 13%	16 9,9%	58 31,2%	25,987	0,000*
Аномалии родовой деятельности (O62)	4 8,6%	21 12,9%	31 16,6%	2,167	0,338
Патологический прелиминарный период (O62.2)	0	4 2,5%	7 3,7%	2,030	0,362
Дискоординированная родовая деятельность (O62.4)	1 2,2%	5 3,1%	9 4,8%	1,105	0,575
Слабость родовой деятельности (O62.0; O62.1)	2 4,3%	11 6,8%	11 5,9%	0,393	0,822
Быстрые и стремительные роды (O62.3)	3 6,5%	4 2,4%	8 4,4%	1,841	0,398
Задержка частей плаценты, плотное прикрепление последа (O73.0)	0	3 1,8%	8 4,3%	3,410	0,182

Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)

Показатель оперативных родов в группах беременных, перенесших пандемический грипп, значимо не отличался от такового в контрольной группе: 19,8% (78/394) и 16,8% (17/101) соответственно (табл. 22).

Экстренное кесарево сечение в остром периоде заболевания производилось только пациенткам с тяжелым течением гриппа по поводу осложнений, возникших на фоне тяжелой полиорганной недостаточности, в 6,4% (9/140) (рис.11). Показанием к экстренным оперативным родам в 56,6% (5/9) случаев была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП, МКБ: O45) на 26-й (1), 31-й (1), 32-й (1) и 39-й (2) неделях гестации. В 44,4% (4/9) случаев кесарево сечение выполнено на сроках 23-27 недель по поводу внутриутробной гибели плодов на фоне тяжелой полиорганной недостаточности, при этом в одном из них кесарево сечение выполнено на фоне агонального состояния матери. При оперативных родах в разгар

тяжелого заболевания в двух из девяти случаев (22,2%) произведена экстирпация матки по поводу коагулопатического маточного кровотечения на фоне острого ДВС-синдрома.

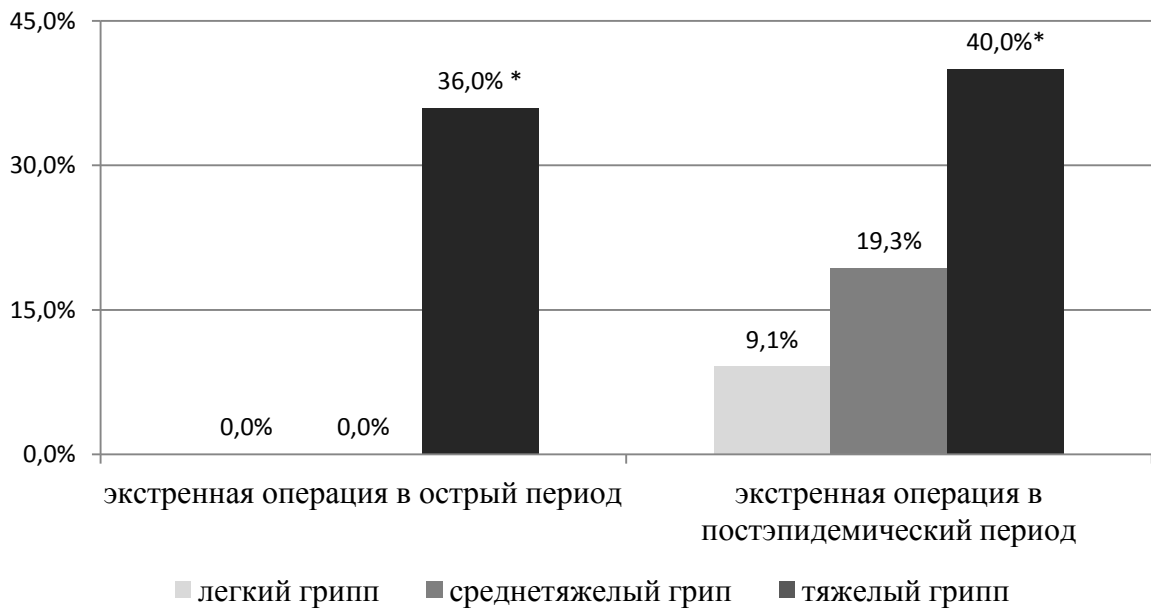


Рисунок 11 - Экстренное кесарево сечение в разгар заболевания и постэпидемический период

Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

Частота экстренных кесаревых сечений в постэпидемический период была выше, чем в разгар заболевания, у пациенток со среднетяжелым и легким течением гриппа (рис. 11). Показаниями к оперативным родам в порядке срочности после перенесенного пандемического гриппа были гипоксия плода, слабость родовой деятельности, дискоординированная родовая деятельность, ПОНРП, клинически узкий таз.

Следует отметить, что основным показанием к кесареву сечению у пациенток с тяжелым гриппом был острый дистресс плода (прогрессирующая гипоксия плода) в родах 75% (12/16); аналогичное показание к экстренным абдоминальным родам было у 12,9% (4/31) матерей со среднетяжелым гриппом, у 22,7% (5/22) – с легким течением гриппа ($\chi^2=22,289$, $p=0,000$).

Роды через естественные родовые пути произошли у 80,2% (316/394) женщин, перенесших пандемический грипп, в группе незаболевших - у 92,1% (93/101) беременных ($\chi^2=7,093$, $p=0,008$).

При развитии спонтанной родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии роды велись через естественные родовые пути под мониторным контролем за состоянием матери и плода. Проводилась детоксикационная и антибактериальная терапия, респираторная поддержка [81]. В послеродовом периоде назначались утеротоники и продолжалась терапия гриппа и пневмонии, начатая до родов, в соответствии с клиническим протоколом, утвержденным Министерством здравоохранения Забайкальского края (2009) [81].

Частота несвоевременного излития околоплодных вод значимо не отличалась в группах женщин, перенесших пандемический грипп и незаболевших (табл. 22). Также не обнаружено внутригрупповых различий в распространенности этого осложнения у женщин с разной степенью тяжести гриппа (табл. 23). Однако после гриппа, перенесенного в III триместре гестации, роды значимо чаще осложнялись несвоевременным излитием вод ($p=0,000$) (табл. 24).

Аномалии родовой деятельности осложнили течение родов у 14,2% рожениц с гриппом в анамнезе, в группе сравнения – у 21,8% ($p=0,087$) (табл. 22).

Значимых различий по частоте развития патологического прелиминарного периода, дискоординированной родовой деятельности, слабости родовой деятельности, стремительных и быстрых родов между группами заболевших гриппом беременных и интактных женщин не было выявлено (табл. 22). При поиске внутригрупповых различий в частоте аномалий родовой деятельности в зависимости от степени тяжести гриппа и срока гестации существенной разницы не обнаружено (табл. 23, 24).

В третьем периоде родов проводился строгий учет кровопотери и профилактика кровотечения внутривенным введением утеротоников. Значимых различий по частоте возникновения осложнений в третьем периоде родов (задержка частей плаценты, плотное прикрепление последа) между женщинами, перенесшими пандемический грипп и незаболевшими в период эпидемии, не выявлено (табл. 22). Также не обнаружено разницы в распространен-

ности данного осложнения в зависимости от триместра гестации и степени тяжести перенесенного гриппа (табл. 23, 24).

Осложнения послеродового периода у родильниц, переболевших различными формами гриппа, выявлялись в 6 раз чаще - 12,9% (51/394), чем в контрольной группе 2% (2/101) (табл. 25). Важно подчеркнуть, что пуэрперальные осложнения зарегистрированы у женщин с манифестацией гриппа накануне родов в третьем триместре гестации, т.е. в острый период заболевания (табл. 27).

Тяжелые нарушения гемостаза и микроциркуляции у пациенток с тяжелым гриппом привели к тому, что в послеродовом периоде у 7,9% (11/140) женщин сформировались гематомы малого таза (после кесарева сечения) и мягких тканей родовых путей (после самостоятельных родов), при этом ни в одном случае не зарегистрированы при неосложненных формах гриппа и у незаболевших женщин (табл. 25). Кроме того, гематомы родовых путей формировались значительно чаще после срочных самостоятельных родов (табл. 27).

Характерной особенностью пуэрперия у женщин с пандемическим гриппом явилось формирование хронической гематометры, осложнившей послеродовый период в 6,3% (25/394) случаев, в группе незаболевших родильниц – 0% (0/100, $p=0,019$) (табл. 25). Кроме того, данное осложнение развивалось только у женщин с тяжелым течением гриппа (табл. 26).

Острый эндометрит осложнил течение послеродового периода только у женщин с тяжелым течением гриппа – в 1,3% (5/394), в группе сравнения не зарегистрирован ни в одном случае – 0% (табл. 25, 26).

Остатки плацентарной ткани были обнаружены только у переболевших гриппом женщин 1,3% (5/394) (табл. 25).

Значимых различий по частоте возникновения субинволюции матки в группах заболевших и не заболевших гриппом женщин не было выявлено.

Таблица 25 - Осложнения послеродового периода

Осложнение послеродового периода (шифр по МКБ)	Группа заболевшие n=394	Группа сравнения n=101	Величина V-критерия Крамера	χ^2	p
Гематомы после кесарева сечения (O90.2)	5 1,3%	0	-	0,337	0,562
Гематомы родовых путей (O71.7)	6 1,5%	0	-	0,545	0,460
Хроническая гематометра (O90.9)	25 6,3%	0	0,167	5,491	0,019*
Послеродовый эндометрит (O85)	5 1,3%	0	-	0,337	0,562
Остатки плацентарной ткани (O73.1)	5 1,3%	0	-	0,079	0,779
Субинволюция матки (O90.8)	5 1,3%	2 2%	-	0,005	0,946
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Таблица 26 - Осложнения послеродового периода в зависимости от степени тяжести гриппа A(H1N1)pdm09

Осложнение послеродового периода (шифр по МКБ)	Легкий n=76	Среднетяжелый n=178	Тяжелый n=140	χ^2	p
Гематомы после кесарева сечения (O90.2)	0	0	5 3,6%	9,188	0,010*
Гематомы родовых путей (O71.7)	0	0	6 4,3%	11,054	0,004*
Хроническая гематометра (O90.9)	4 5,2%	6 3,4%	15 10,7%	7,297	0,026*
Послеродовый эндометрит (O85)	0	0	5 3,6%	9,188	0,010*
Остатки плацентарной ткани (O73.1)	0	2 1,1%	3 2,1%	1,860	0,395
Субинволюция матки (O90.8)	1 1,3%	1 0,6%	3 2,1%	1,565	0,457
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Таблица 27 - Осложнения послеродового периода в зависимости от триместра, в котором был перенесен грипп А(Н1N1)pdm09

Осложнение послеродового периода (шифр по МКБ)	I триместр n =46	II триместр n =162	III триместр n =186	χ^2	p
Гематомы после кесарева сечения (O90.2)	0	0	5 2,7%	5,663	0,059
Гематомы родовых путей (O71.7)	0	0	6 3,2%	6,813	0,033*
Хроническая гематометра (O90.9)	0	0	25 13,4%	29,436	0,000
Острый эндометрит (O85)	0	0	5 2,7%	5,663	0,059
Остатки плацентарной ткани (O73.1)	0	0	5 2,7%	5,663	0,059
Субинволюция матки (O90.8)	0	0	5 2,7%	5,663	0,059
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Таким образом, беременные, перенесшие пандемический грипп, угрожаемы по преждевременным родам независимо от степени тяжести гриппа и срока гестации, на котором был перенесен грипп. Характерным осложнением родов у пациенток, перенесших грипп в III триместре гестации, является несвоевременное излитие околоплодных вод. Наибольшее число осложнений в послеродовом периоде наблюдалось у родильниц с осложненным гриппом в остром периоде заболевания (формирование гематом малого таза после кесарева сечения и мягких тканей родовых путей после самостоятельных родов, развитие острого эндометрита и хронической гематометры).

3.3 Анализ материнской смертности и случаев, едва не закончившихся летальным исходом (near miss) при гриппе А(Н1N1)pdm2009

В 2009 году в Российской Федерации зарегистрировано 116 лабораторно подтвержденных случаев материнской смерти от инфекции, вызванной вирусом гриппа типа А(Н1N1)pdm09 (Письмо Минздравсоцразвития РФ от 21.02.2011 N 15-4/10/2-1694 «О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году») [117]. Случаи смерти от осложнений гриппа, вызванного

вирусом типа A(H1N1)pdm09, зарегистрированы в 50 субъектах Российской Федерации. Наибольшее число случаев материнской смерти имело место в Приволжском (27 случаев), Центральном (20), Сибирском (19) и Южном (19) федеральных округах. По 13 случаев смерти зарегистрировано в Уральском и Северо-Западном федеральных округах, 5 случаев - в Дальневосточном федеральном округе. Из 116 умерших женщин одна (0,9%) заболела в I триместре беременности, 49 (42,2%) - во II триместре и 66 (56,9%) - в III триместре [117].

За период эпидемии в Забайкальском крае летальность от гриппа составила в общей популяции 0,05% (57/128463) от числа заболевших, 6,5% (57/876) – от числа подтвержденных случаев A(H1N1)pdm09, 1,1% – от числа больных осложненными формами гриппа (пневмониями). Зарегистрировано 3 случая материнской смертности от гриппа A(H1N1)pdm09, осложненного вирусно-бактериальной пневмонией, что составило 5,3% (3/57) от общего числа умерших от гриппа, от количества заболевших беременных – 0,13% (3/2394) [185, 198].

Нами изучены случаи материнской смертности и факторы риска тяжелого течения пандемического гриппа A(H1N1)pdm09, случаев едва не закончившихся летальным исходом, «near miss». Исследование проведено одновременно в 2 направлениях. В исследование была включена 221 беременная женщина. Из них 3 умерших, у которых прижизненно в назофарингеальных образцах и посмертно в биологических тканях методом полимеразной цепной реакции обнаружены антитела к вирусу A(H1N1)pdm09. Анализу подвергнуты амбулаторные карты, обменно-уведомительные карты беременных, истории болезни, родов и протоколы патологоанатомических исследований (1 направление). Параллельно (2 направление) проведен опрос по специально разработанной анкете и анализ медицинской документации 18 беременных женщин и родильниц города Читы и Забайкальского края, находившихся на лечении в ГУЗ «Краевой Клинической Больнице» и «Краевом перинатальном центре» в период с 1 ноября по 31 декабря 2009 года, перенесших тяже-

лый пандемический грипп и едва не умерших от пневмонии и ОРДС (группа 1). У 61,1% (11/18) из них грипп подтвержден посредством определения РНК вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 в носоглоточных смывах методом полимеразной цепной реакции (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 женщин и рожениц 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 (22, 24, 28 года). Длительность заболевания составила от 8 до 16 суток, период пребывания в стационаре от 5 до 11 койко-дней. Во всех случаях отсутствовала специфическая (вакцинация) и фармакологическая профилактика гриппа. Обращает на себя внимание позднее обращение за медицинской помощью, предшествовавшее ему самолечение и запоздалая госпитализация (более 5 суток от начала заболевания) в непрофильный стационар. При прогрессивном ухудшении состояния беременные госпитализированы в реанимационное отделение ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы.

Заболевание в описываемых случаях начиналось остро, с повышения температуры тела до 39-40⁰С, озноба, миалгии, головной боли, рвоты. С первых дней заболевания пациенток беспокоил сухой приступообразный кашель, боли за грудиной. По мере развития пневмонии явления дыхательной недостаточности нарастали: усилилась одышка, цианоз кожи и слизистых оболочек, акроцианоз. Синдром интоксикации нарастал и характеризовался своими крайними проявлениями: менингеальные явления, возбуждение, судороги, сонливость, спутанное сознание. Геморрагический синдром прояв-

лялся кровохарканьем, легочными, носовыми кровотечениями, геморрагиями на коже. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись тахикардией, аритмией, глухостью сердечных тонов, снижением артериального давления, болью в сердце. У всех беременных развился ОРДС, полиорганная недостаточность с преобладанием дыхательной недостаточности.

Рентгенологические изменения в легких носили однотипный характер: усиление сосудистого рисунка, сливные преимущественно интерстициально-го типа инфильтративные изменения, расширение корней легких. Во всех случаях диагностирована двусторонняя субтотальная пневмония. При прогрессировании заболевания пневматизация легких снижалась, усиливалась инфильтрация легочной ткани, появлялся плевральный выпот.

Показатели сатурации кислорода у этих больных составили $44,5 \pm 3,67\%$. Во всех случаях в качестве респираторной поддержки проводилась искусственная вентиляция легких, длительность которой составила от нескольких часов до 4 суток. В одном случае на 3 сутки от начала проведения ИВЛ выполнена трахеостомия.

При оценке показателей гемограммы выявлен лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до палочкоядерных форм (показатели лейкоцитов $14,05 \pm 0,8 * 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин – $89,5 \pm 0,2 \text{ г/л}$, гематокрит – $27,1 \pm 4 \%$), тромбоцитопения ($146,5 \pm 0,6 * 10^9/\text{л}$), повышение СОЭ ($36 \pm 0,7 \text{ мм/ч}$). При биохимическом исследовании крови имело место повышение сывороточных трансаминаз (АЛТ – $102,5 \pm 0,8 \text{ ЕД}$, АСТ – $166 \pm 0,9 \text{ ЕД}$), гипопропротеинемия ($50,5 \pm 0,2 \text{ г/л}$), повышение уровня глюкозы крови ($17,4 \pm 0,8 \text{ ммоль/л}$).

У погибших матерей прижизненно в назофарингеальных смывах и посмертно в биологических тканях подтверждена вирусная A(H1N1)pdm09 этиология пневмонии.

Для этиотропной терапии в 2 случаях использовался озельтамивир (тамифлю®) в дозировке 75 мг два раза в сутки, в 1 случае 150 мг 2 раза в сутки.

В одном случае назначалась комбинация противовирусных препаратов: тамифлю и циклоферона (500 мг дважды).

В качестве антибактериальной терапии использовались препараты из группы карбапенемов, в одном случае в комбинации с фторхинолоном и аминопенициллином. Объем инфузионной терапии составил $2800 \pm 86,7$ мл/сутки, при этом соотношение коллоидов кристаллоидов составило – 1:2. Для симптоматической терапии использовались гепатопротекторы, жаропонижающие препараты, дезагреганты. При развитии септического шока применялся дексаметазон.

При быстром нарастании острой дыхательной недостаточности по жизненным показаниям в первом случае произведено досрочное родоразрешение (на сроке 32 недели гестации) живым плодом массой 1500 грамм, длиной 40 см. Во втором случае произошла внутриутробная гибель плода на сроке гестации 24 недели, учитывая критическое состояние больной, произведено прерывание беременности путем малого кесарева сечения. В обоих случаях на фоне имеющегося ДВС-синдрома развилось профузное маточное кровотечение, по поводу чего произведена экстирпация матки. В третьем случае после биологической смерти женщины оперативным путем (корпоральное кесарево сечение) был извлечен мертвый плод массой 1780 г, длиной 46 см.

Смерть беременных наступила в разные сроки госпитализации: на 5-й (1/3), 9-й (1/3) и 11-й (1/3) дни. Сроки гестации у умерших пришлись на II и III триместры и составляли 24-25 недель (1/3) и 31-32 недели (2/3).

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

Патологоанатомическая картина во всех случаях была идентичной: отмечены макро- и микроскопические признаки тяжелой полиорганной недо-

статочности (дыхательной, церебральной, сердечно-сосудистой, печеночной, почечной, плацентарной). 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 (рис. 12, 13, 15, 16, 19, 20).

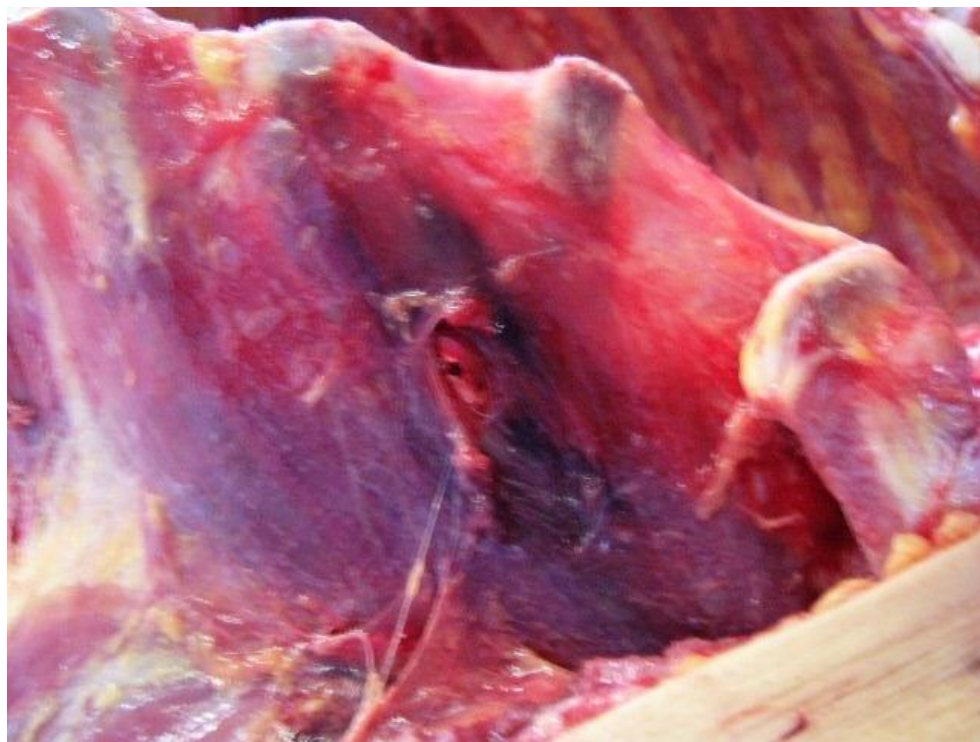


Рисунок 12 - Рабдомиолиз межреберных мышц

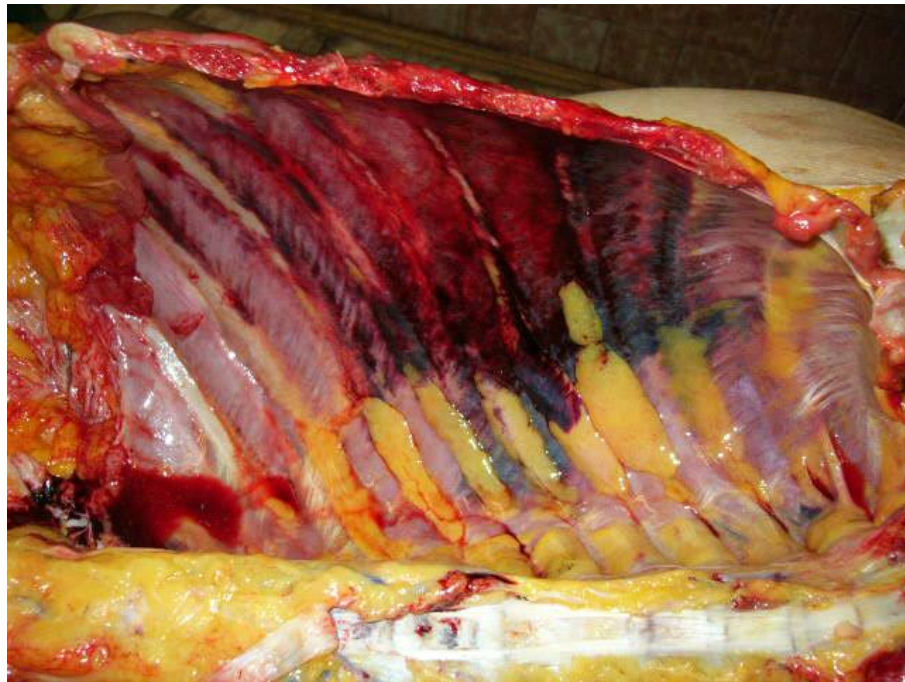
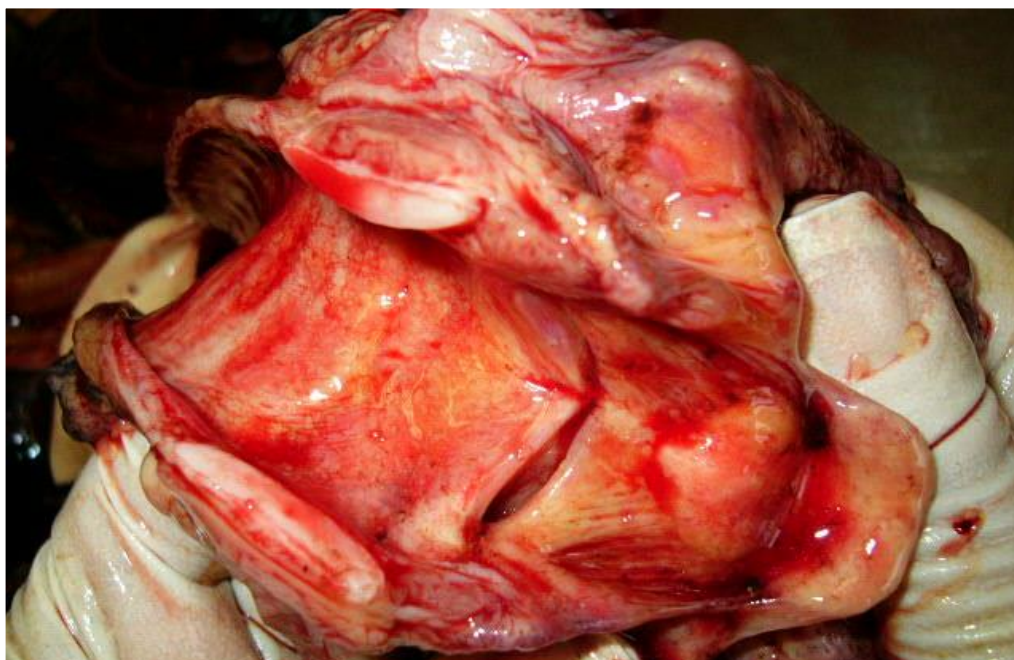
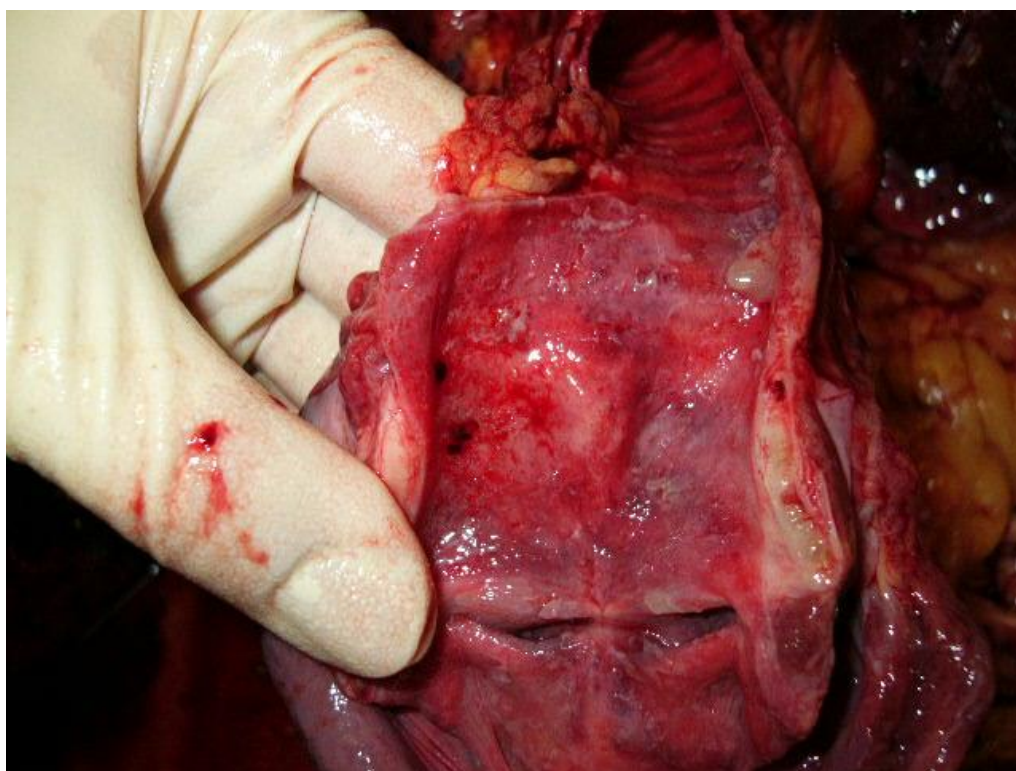


Рисунок 13 - Геморрагический синдром: кровоизлияния в межреберных мышцах

Эрозии слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки также обнаружены во всех наблюдениях. Наибольшие морфологические изменения зарегистрированы со стороны дыхательных путей в виде катарально-геморрагического, частью с фиброзным компонентом, воспалительного процесса в верхних отделах дыхательной системы. Макроскопически наблюдался отек и гиперемия глотки, слизистая которой была синюшно-багровая, особенно в области дужек и гортаноглотки (рис.14: а, б). Отек гортани, особенно в области черпало-надгортанных складок, черпаловидных хрящей и ложных голосовых связок. Слизистая была полупрозрачна, слегка желтоватая, местами сморщенная (следствие бывшего при жизни отека), с множественными мелкоточечными, очаговыми и сливными кровоизлияниями, придающими последней «пылающий» вид.



а)



б)

Рисунок 14 - Отек гортани, черпало-надгортанных складок (а), черпаловидных хрящей и ложных голосовых связок (б)

Аналогичные изменения отмечены в слизистой трахеи и крупных бронхов (геморрагический трахеобронхит, ларинготрахеит). В просвете трахеи – умеренное количество желтовато-красного цвета слизи и мелко-

пенистой красновато-розовой жидкости. Легкие были увеличены в размерах и массе (1200 – 1500 г каждое), поверхность их влажная, синевато-красноватого цвета, лаковая, на плевре – отпечатки ребер (рис. 15).



Рисунок 15 - «Большие пестрые легкие»



Рисунок 16 - Легкие на разрезе

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 взбухающие над линией разреза, из уплотненных участков выдавливалась мутная, красноватая жидкость (пневмонические фокусы) (рис. 16). При морфологическом исследовании в слизистой надгортанника, трахеи и крупных бронхов выявлены выраженная десквамация эпителия, очаговые некрозы эпителия со слабо выраженной 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, локализующиеся в проекции оголенной и частично некротизированной базальной мембраны. Во всех наблюдениях в легких морфологическая картина диффузного альвеолярного поражения или острого респираторного дистресс-синдрома взрослых: гибель альвеолоцитов, гемодинамические ателектазы, гиалиновые мембраны, кровоизлияния в альвеолы, сидерофаги, дистелектазы, интерстициальный и альвеолярный отек, инфильтрация стенок альвеол лейкоцитами и участками разрушения перегородок (рис. 17, 18).

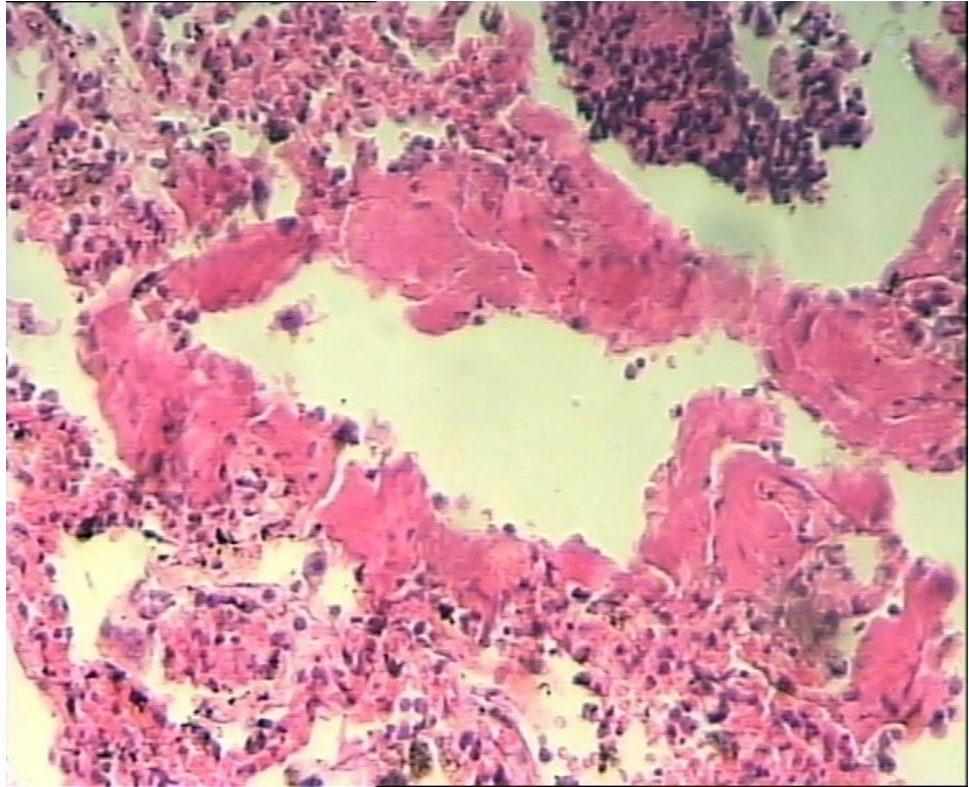


Рисунок 17 - Морфологическая картина
диффузного альвеолярного поражения

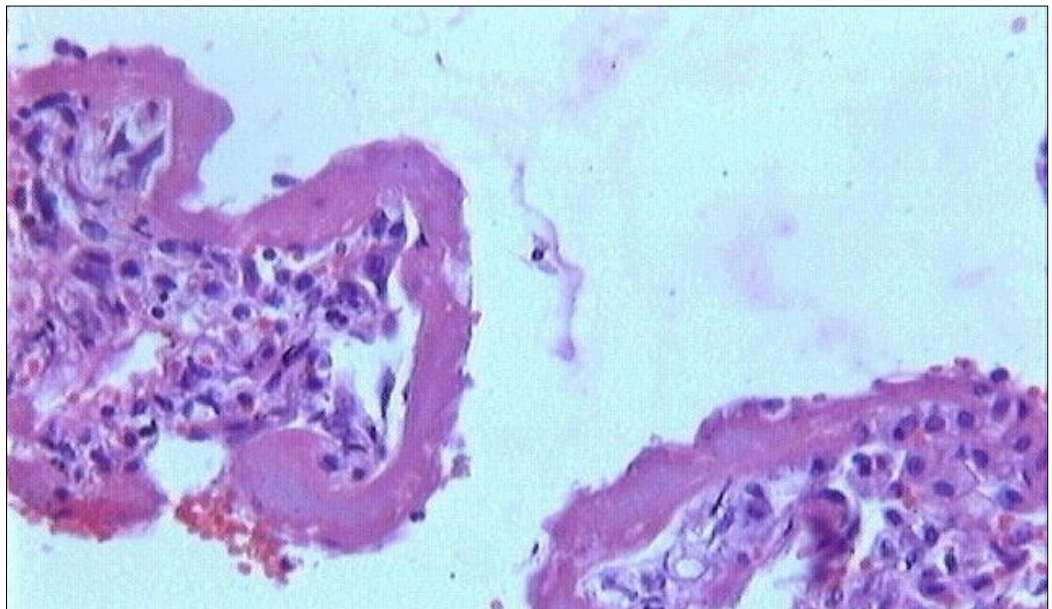


Рисунок 18 - Тяжелая гиалиновая пневмония

Поражение альвеолярного эпителия носило субтотальный и тотальный характер, что обусловило характерную 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.

Во всех наблюдениях выявлены отек головного мозга и диапедезные кровоизлияния в белом веществе головного мозга, субарахноидальные симметричные очаговые кровоизлияния в лобно-теменных долях (рис. 19). Масса мозга превышала возрастную норму на 150 г. В микроциркуляторном русле кровь в состоянии гемолиза, резко выражен периваскулярный и перичеллюлярный отек. В церебральной ткани петехиальные и мелкоочаговые кровоизлияния. В мозговых оболочках воспаление носило очаговый характер вокруг сосудов, набухание и пролиферация клеток эндотелия, десквамация.



Рисунок 19 - Макропрепарат мозга умершей женщины

Повреждения сердца были представлены расстройствами кровообращения в виде субэпикардальных кровоизлияний, выраженность которых зависела от перенесенных реанимационных мероприятий (рис. 20). В обоих случаях выявлен миокардит: размеры и масса сердца увеличены (324-380 г),

полости желудочков дилатированы, фиброзные кольца атриовентрикулярных клапанов расширены.



Рисунок 20 - Макропрепарат сердца: субэпикардиальные кровоизлияния

Миокард дряблый, тусклый, набухший с кровоизлияниями, локализуемым субэндокардиально. При микроскопии контрактурные повреждения, губчатый распад миофибрилл, часть кардиомиоцитов с глубокими дистрофическими изменениями, очаги миоцитолита, стромальные элементы «оживлены», скудная лимфомакрофагальная инфильтрация вокруг погибших мышечных волокон. Следует отметить, что морфологически не отмечено ярких признаков миокардита, что, возможно, связано с ранней смертью больных. Печень и почки увеличены в размерах и массе. При микроскопии отмечались выраженные в различной степени повреждения и некрозы гепатоцитов преимущественно III зон ацинусов (центральных отделов долек), повреждение и уменьшение числа эндотелиоцитов, уменьшение числа звездчатых макрофагов (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.

Сочетанные и сопутствующие заболевания имелись во всех случаях: от одной до 3 нозологических единиц. У погибших от пандемического гриппа беременных выявлено 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 (ожирение, патология почек и щитовидной железы) и непосредственными причинами смерти явились инфекционно-токсический шок и острый респираторный дистресс-синдром.

Средний возраст беременных, едва не умерших от вирусно-бактериальной пневмонии на фоне гриппа А(Н1N1)рdm09, составил 23,4 года (95% ДИ 16,5-34,4 лет) 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).

Удельный вес женщин, едва не умерших от гриппа в III триместре, составил 50% (9/18), среди больных неосложненными формами гриппа на долю III триместра пришлось 42% (42/100). Во II триместре доля беременных первой группы составила – 44,4% (8/18), второй группы – 50% (50/100). Одна беременная (5,6%, 1/18), едва не умершая от гриппа, и 8% (8/100) женщин второй группы заболели в I триместре гестации.

Известно, что риск развития тяжелых осложнений гриппа увеличивается пропорционально возрастанию срока беременности [377]. Согласно нашим данным, шанс заболеть тяжелым гриппом во втором и третьем триместре по сравнению с первым возрастал в 13,6–17 раз, а вероятность неосложненного гриппа в эти же сроки в 11,5 и 8,3 раза (табл. 28). По некоторым источникам, фактором риска осложнений гриппа является сама беременность, причем II и III триместр гестации, так как в этот период происходят основные адаптационные процессы: физиологическая иммуносупрессия, изменения в эндокринной, дыхательной и сердечно-сосудистой системах [2, 85, 181, 245, 285, 318, 385].

Таблица 28 - Отношение шансов тяжелой и неосложненной форм гриппа по триместрам гестации

Группы	Частота случаев абс, %			ОШ ¹ (95% ДИ)	ОШ ² (95% ДИ)	ОШ ³ (95% ДИ)
	I три- местр Абс, %	II три- местр Абс, %	III три- местр Абс, %			
1 группа (n=18)	1 5,6%	8 44,4%	9 50%	17 (1,8-156)	13,6 (1,5-125)	0,8 (0,2-2,9)
2 группа (n=100)	8 8%	50 50%	42 42%	8,3 (3,6-19)	11,5 (5,1-26,16)	1,4 (0,8-2,4)

Примечание: 1 группа – беременные с тяжелым гриппом, едва не умершие от пневмонии; 2 группа – беременные с неосложненными формами гриппа; ОШ¹ – отношение шансов между III и I триместром; ОШ² – отношение шансов между II и I триместром; ОШ³ – отношение шансов между II и III триместром; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

При анализе вредных привычек выявлено, что половина женщин, едва не умерших от вирусно-бактериальной пневмонии, курили – 50% (9/18), что значительно превысило количество курящих в группе со среднетяжелым гриппом – 26% (26/100, ОШ 2,8; 95% ДИ:1,8-7,9) и группе сравнения 24% (24/100, ОШ 3,2; 95% ДИ: 1,1-8,9). Таким образом, табакокурение повышает риск возникновения тяжелого гриппа с неблагоприятным исходом в 3 раза.

Одним из значимых факторов риска развития тяжелых форм гриппа является избыточная масса тела, способствующая альвеолярной гиповентиляции [108, 446]. При оценке типов конституции женщин выявлено, что каждая вторая женщина (9/18), едва не погибшая от пневмонии, ассоциированной с гриппом А(Н1N1)pdm09 имела ИМТ > 25 кг/м². В группе с неосложненным гриппом доля женщин с таким ИМТ составила 31% (31/100, ОШ 2,2; 95% ДИ: 0,8-6,1), среди незаболевших в эпидемию беременных - 27% (27/100, ОШ 2,7; 95% ДИ: 1-7,5) (табл. 29). Исходя из вышеизложенного, следует вывод, что повышенный индекс массы тела (>25 кг/м²) увеличивает вероятность тяжелого гриппа в 2 раза.

Учитывая превалирующую тяжесть поражения при гриппе органов дыхательной системы (табл. 29), имеющиеся их заболевания повышают вероятность тяжелого гриппа в 9,5 раз (ОШ 9,5, 95% ДИ 2,5-35,9), среднетяжелого

гриппа в 3,9 раза (ОШ 3,9, 95% ДИ 1,4-6,5), по сравнению со здоровыми женщинами. Следует отметить, что среди женщин с тяжелым гриппом в 2,4 раза (ОШ 2,4, 95% ДИ 0,8-5,4) чаще встречалась фоновая патология бронхолегочной системы, чем у беременных с неосложненным гриппом.

Заболевания желудочно-кишечного тракта встречались в 1,9 раза (95% ДИ 0,5-6,7) чаще у едва не погибших женщин по сравнению с беременными с неосложненной формой гриппа (табл. 29), и в 1,2 раза (95% ДИ 0,4-4,1) чаще относительно здоровых.

Таблица 29 - Характеристика соматической патологии у беременных

Нозология	1 группа n = 18	2 группа n = 100	3 группа n = 100	ОШ ¹ 95% ДИ	ОШ ² 95% ДИ	ОШ ³ 95% ДИ
Избыточная масса тела и ожирение	9 50%	31 31%	27 27%	2,7 1,0-7,5	1,2 0,7-2,2	2,2 0,8-6,1
Заболевания дыхательной системы	6 33,3%	17 17%	5 5%	9,5 2,5-35,9	3,9 1,4-6,5	2,4 0,8-5,4
Заболевания сердечно-сосудистой системы	1 5,6%	12 12%	20 20%	0,2 0,03-1,9	0,5 0,3-1,2	0,4 0,05-3,5
Заболевания почек	3 16,7%	13 13%	17 17%	1 0,2-3,7	0,7 0,3-1,6	1,3 0,3-5,2
Заболевания желудочно-кишечного тракта	4 22,2%	13 13%	19 19%	1,2 0,4-4,1	0,6 0,3-1,4	1,9 0,5-6,7
ИППП (инфекции, вызванные микоплазмой гениталиум, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, трихомонадой и бледной трепонемой)	7 38,9%	17 17%	3 3%	20,6 4,6-91,2	6,6 1,9-23,4	3,1 1,1-9,2
Примечание: ОШ ¹ - отношение шансов между группами 1 и 3, ОШ ² – отношение шансов между группами 2 и 3, ОШ ³ – отношение шансов между группами 1 и 2, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; 1 группа – беременные с тяжелым гриппом, едва не умершие от пневмонии; 2 группа – беременные с неосложненными формами гриппа; 3 группа – незаболевшие в эпидемию беременные						

Установлено, что наличие инфекций, передающихся половым путем, вызванные микоплазмой гениталиум, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, трихомонадой и бледной трепонемой повышает вероятность осложнений гриппа в 20,6 раза (95% ДИ 4,6-91,2), неосложненного течения гриппа в 6,6 раз (95% ДИ 1,9-23,4) (табл. 29). Наряду с физиологической им-

муносупрессией, развивающейся во время беременности, наличие сексуально-трансмиссивных заболеваний создает иммунокомпрометированность данных лиц.

Случаи материнской смертности и «near miss» при пандемии гриппа А (H1N1) 2009—2010 гг. и ее неблагоприятные исходы явились основанием для анализа эффективности профилактических и лечебных мероприятий. Ретроспективная оценка профилактики гриппа, согласно утвержденному на период эпидемии региональному клиническому протоколу [81], проводили 27,8% (5/18) беременных первой группы, 42% (42/100) заболевших пандемическим гриппом средней степени тяжести, что значительно меньше, чем в контроле – 81% (81/100) (табл. 30). Своевременные профилактические меры приводили к снижению шанса заболеть его тяжелой формой - ОШ 0,1 (95% ДИ:0,04-0,3), и неосложненной формой - ОШ 0,4 (95% ДИ 0,3-0,6). Эффективным методом профилактики оказалось ношение масок, при котором уменьшалось вероятность тяжелого гриппа (ОШ 0,2: 95% ДИ 0,07-0,5) и шанс заболеть нетяжелой формой (ОШ 0,5: 95% ДИ 0,4-0,6). Профилактическое использование интерферона альфа-2b (гриппферона® и виферона®) статистически значимо не повлияли на снижение вероятности заболевания осложненным гриппом в сравнении с нетяжелым. Следует особо отметить, что ни одна из заболевших женщин не применяла умифеновир (арбидол®). В то время как его использовали 33% незаболевших беременных ($p=0,000$).

Таблица 30 - Виды профилактики гриппа у беременных

Вид профилактики	1 группа n = 18	2 группа n = 100	3 группа n = 100	ОШ ¹ 95% ДИ	ОШ ² 95% ДИ	ОШ ³ 95% ДИ
Не использовали профилактику	14 77,8%	58 58%	19 19%	9 3,2-25,4*	2,2 1,7-2,9*	2,2 0,7-6,4
Использовали профилактику	4 22,2%	42 42%	81 81%	0,1 0,04-0,3*	0,4 0,3-0,6*	0,4 0,1-1,3
Ношение лицевых масок	5 27,8%	39 39%	75 75%	0,2 0,07-0,5*	0,5 0,4-0,6*	0,6 0,2-1,7
Интерферон альфа-2b назальные капли (Гриппферон®)	3 16,7%	19 19%	38 38%	0,4 0,1-1,2	0,6 0,4-0,9*	0,9 0,3-2,7
Интерферон альфа-2b в суппозиториях (Виферон®)	2 11,1%	13 13%	16 16%	0,7 0,2-2,8	0,9 0,6-1,3	0,8 0,2-3,3
Умифеновир (Арбидол®)	0	0	33 33%	-	-	-

Примечание: 1 группа – беременные с тяжелым гриппом, едва не умершие от пневмонии; 2 группа – беременные с неосложненными формами гриппа; 3 группа – незаболевшие в эпидемию беременные; ОШ¹ - отношение шансов между группами 1-3, ОШ² – отношение шансов между группами 2-3, ОШ³ – отношение шансов между группами 1-2, 95% ДИ – 95% доверительный интервал; * - статистически значимые различия (p≤0,05)

Клинический пример № 1

Пациентка С., 28 лет, жительница с. И. Забайкальского края, повторнородящая. Заболела 16.10.09 года: повышение температуры до 39 С°, головная боль, непродуктивный кашель, легкий насморк. На 3 сутки после безуспешного самолечения вызвала бригаду скорой медицинской помощи, госпитализирована в Краевую инфекционную больницу с диагнозом: Грипп средней степени тяжести. Беременность 31-32 недели.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, беспокоит сухой кашель, головная боль, слабость, миалгия. Из анамнеза: профилактика гриппа (вакцинация и химиопрофилактика) в доэпидемический период и во время эпидемии не проводилась. Курила около 10 лет, страдала соматической патологией (ожирение II степени, диффузная форма зоба). Объективно: состояние средней степени тяжести, кожные покровы бледно-розовые, ЧДД 20 в минуту, ЧСС 84 в минуту, АД 130 и 90 мм.рт.ст. Аускультативно: жесткое дыхание.

Назначена двухкомпонентная противовирусная терапия, двухкомпонентная антибактериальная терапия, симптоматическая терапия.

На 2 день от момента поступления отмечено ухудшение состояния, повышение температуры до 39,2 С°, беспокоят мучительный непродуктивный кашель, слабость, мышечные боли, выросла одышка до 34 в покое с участием вспомогательной мускулатуры, SpO₂ 74 %, ЧСС 122, АД 110 и 70 мм.рт.ст. По данным рентгенографии: признаки пневмонии в нижней доле слева, субтотальной справа. Женщина переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии Дорожной клинической больницы ст. Чита-2 с диагнозом: Грипп, тяжелое течение. Вирусно-бактериальная двусторонняя пневмония, тяжелой степени. Острая дыхательная недостаточность II. Острый респираторный дистресс-синдром взрослых I-II степени. Беременность 31-32 недели. АКО II ст.

Начата интенсивная терапия: инициирована ИВЛ с высокими цифрами ПДКВ (положительное давление в конце выдоха), нутриционная поддержка, оптимизирована антибактериальная и противовирусная терапия. Несмотря на интенсивные методы респираторной поддержки и медикаментозной терапии, состояние больной усугубилось нарушением сократительной способности миокарда вследствие миокардита, и на 5 сутки госпитализации наступила смерть пациентки вследствие тяжелой полиорганной недостаточности. После биологической смерти оперативным путем был извлечен мертвый плод массой 1780, длиной 46 см.

На основании клинико-морфологического анализа данного наблюдения сделано заключение, что основным заболеванием следует считать острую инфекционную патологию, вызванную патогенным штаммом вируса гриппа с диффузным поражением гортани, трахеи, бронхов, бронхиол в виде острого катарально-геморрагического воспаления и быстрым присоединением вторичной бактериальной инфекции с развитием вирусно-бактериальной пневмонии (вирусологическое исследование методом ПЦР выявлен вирус

А(Н1N1)рdm09, бактериоскопия - кокковая флора), 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)рdm09]: 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 серого 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 эндокard, 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 эндометрия, 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, мел-

коточечные кровоизлияния в эпикард, висцеральную и париетальную плевру, мозговое вещество надпочечников, паренхиму легких.

Гистологическое исследование последа. В базальной пластинке отмечается изменение децидуальных клеток и трофобласта с наличием крупных клеток со светлыми ядрами. Базальная пластинка с участками коагуляционного некроза, умеренной лимфоцитарной воспалительной инфильтрацией. В строме ворсин отмечаются структурные изменения, часть ворсин с отежной 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, 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)pdm09.

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)pdm09 была связана с поздним обращением за медицинской помощью и поздним началом этиотропной терапии, предшествовавшим самолечением симптоматическими средствами, запоздалой госпитализацией

(более 5 сут.), отсутствием вакцинации от сезонного гриппа и химиопрофилактики. Более того, в группах погибших и едва не умерших матерей ни одна пациентка не применяла медикаментозную профилактику гриппа умифеновиром, в то время, как 33% незаболевших в эпидемию принимали последний с превентивной целью.

Выражаем благодарность заведующей кафедрой патологической анатомии, к.м.н. Чарторижской Наталье Николаевне за оказанную помощь при выполнении работы над данной главой «Анализ материнской смертности и случаев, едва не закончившихся летальным исходом (near miss) при гриппе A(H1N1)pdm2009».

3.4 Морфологическое исследование плаценты в прогнозировании течения постнатального периода при гриппе A(H1N1)pdm09

Плацента обеспечивает обмен веществ между организмом матери и плодом, она является 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 [6, 17, 36, 180]. Острые респираторные вирусные инфекции, возникающие во время беременности, являются очень сильным иммунным повреждающим фактором не только на организм матери, 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 [86, 180].

Для прогнозирования течения постнатальной адаптации и выработки дальнейшей тактики ведения новорожденных немаловажное значение имеет гистоморфологическое исследование плаценты [180]. Был проведен анализ гистологических исследований 100 плацент женщин, перенесших грипп в период эпидемии A(H1N1)pdm09. Из них 30% (30/100) составили плаценты

женщин, перенесших грипп, осложненный вирусно-бактериальной пневмонией, 40% (40/100) плацент от матерей со среднетяжелым гриппом, 30% (30/100) – от пациенток, перенесших грипп легкой степени. 8 % (8/100) пациенток перенесли грипп в I триместре, 26% (26/100) - во втором триместре, 66% (66/100) женщин перенесли грипп в третьем триместре. Для сравнения были взяты 100 последов от не заболевших пандемическим гриппом беременных в этот же период, отобранных сплошным методом.

Изменения в плацентах выявлены у 100% в группе с пандемическим гриппом, в 66% (66/100) среди незаболевших ($\chi^2=38,590$, $p=0,000$).

При патоморфологическом исследовании последов от женщин, перенесших вирусную инфекцию в I триместре беременности не исключается тератогенное воздействие вируса на созревание ворсинчатого хориона: диссоциированное развитие ворсин, агенезия артерии пуповины, гигантоклеточный патоморфоз базальной децидуальной пластинки, распространенные виллузиты с гиперпластическими и деструктивными изменениями хориального синцития, увеличение ядер последних. В экстраплацентарных оболочках обнаружены явные морфологические признаки вирусного поражения в виде наличия крупных децидуальных клеток с базофильной зернистой цитоплазмой и крупным светлым ядром, с лимфоидной инфильтрацией и мелкими фокусами некрозов.

Неблагоприятное воздействие вирусной инфекции на дальнейшее развитие и функционирование плаценты прослеживается из анализа последов от беременных, перенесших грипп в II триместре, у которых впоследствии развилась фетоплацентарная недостаточность со средними и высокими рисками по гипоксии для плода. В плацентах преобладали инволютивно-дистрофические изменения на фоне напряжения или истощения компенсаторно-приспособительных реакций: наличие афункциональных зон с выраженным периваскулярным фиброзом, фиброзом стромы терминальных ворсин, редукцией сосудов, уменьшением синцитио-капиллярных мембран и синцитиальных почек. Наряду с этим выявлялись характерные для вирусного

поражения морфологические признаки инфицирования структурных элементов последа с преобладанием дескавамативно-пролиферативных изменений амниона в экстраплацентарных оболочках и фокусами коагуляционного некроза.

В III триместре, независимо от степени тяжести перенесенной инфекции, отмечены явные признаки острых дисциркуляторных нарушений в виде патологической прибавки массы плаценты за счет выраженного отека, обширных межворсинчатых гематом, пареза сосудов и тромбозов последних, а также воспалительные изменения в структурных элементах последа различной степени выраженности с характерными изменениями децидуальных клеток и поражением экстраплацентарных плодных оболочек с картиной гриппозного мембранита.

Аномалии формообразования последа (табл. 31) значимо чаще отмечены среди пациенток с гриппом (56%), в отличие от неболевших (34%) (ОШ=2,5).

Вероятность внутриутробного инфицирования (ВУИ) детей в группе пандемического гриппа в целом была сопоставима с группой контроля (табл. 31). Низкий и средний риск ВУИ регистрировался с одинаковой частотой в последах от женщин с гриппом А(H1N1)pdm09 и в группе контроля ($p > 0,05$). Высокий риск выявлен только у 1 женщины (1%), перенесшей вирус-ассоциированную пневмонию.

Высокие компенсаторно-приспособительные изменения (КПИ) присутствовали во всех последах (100%) незаболевших в эпидемию женщин и в 88% - с пандемическим гриппом, а вот средние и низкие КПИ выявлены только в группе с пандемическим гриппом (табл. 31). Более того, средние КПИ были характерны последам от женщин с гриппом легкой (4) и средней степени (4), а слабовыраженные компенсаторно-приспособительные механизмы присутствовали в случаях тяжелого гриппа, при которых беременность закончилась преждевременными родами на сроках 26-32 нед и антенатальной гибелью плода.

Таблица 31 - Анализ заключений гистоморфологического исследования плацент

Диагноз плаценты и степень его выраженности		Плаценты женщин, перенесших грипп n=100	Плаценты незаболевших матерей n=100	χ^2	p	ОШ 95%ДИ
Аномалия формообразования последа		56 56%	34 34%	8,909	0,003*	2,5 1,4- 4,4
Риск ВУИ	Низкий	53 53%	59 59%	0,507	0,476	-
	Средний	46 46%	41 41%	0,326	0,568	-
	Высокий	1 1%	0	0,000	1,000	-
КПИ	Высокие	88 88%	100 100%	10,727	0,001*	-
	Средние	8 8%	0	6,380	0,012	-
	Низкие	4 4%	0	2,296	0,130	-
Хроническая ПН	компенсированная	2 2%	27 27%	23,230	0,000*	0,05 0,01-0,2
	субкомпенсированная	94 94%	73 73%	14,5	0,000*	5,8 2,3-14,8
	декомпенсированная	4 4%	0	2,296	0,130	-
Острая ПН	компенсированная	78 78%	95 95%	10,961	0,000*	0,2 0,1- 0,5
	субкомпенсированная	22 22%	5 5%	10,961	0,000*	5,3 1,9-14,8
Нарушение созревания ворсин		4 4%	0	2,296	0,130	-
Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)						

Признаки компенсированной хронической плацентарной недостаточности (ПН) значимо преобладали в плацентах незаболевших женщин (27%, 27/100), в группе с гриппозной инфекцией – 2% (2/100, ОШ 0,05). Риск выявления субкомпенсированной плацентарной недостаточности был в 1,3 раза выше в последах женщин с гриппом в анамнезе (94%), чем в группе контроля – 73% ($p=0,000$, ОШ 5,8). Признаки декомпенсированной ПН отмечены только в группе беременных, переболевших тяжелым гриппом – 4 % (4/100).

Признаки острой компенсированной ПН значимо чаще обнаруживались в плацентах не болевших гриппом женщин, чем у пациенток с пандемическим гриппом: 95% и 78% соответственно ($p=0,000$, ОШ 0,2). А вот риск развития острой субкомпенсированной ПН был в 5,3 раза выше у женщин с гриппом ($p=0,000$, ОШ 5,3).

Признаки нарушения созревания ворсин проявлявшиеся наличием промежуточно-незрелых ворсин (2%) и диссоциированным типом созревания ворсин (2%) обнаружены в плацентах женщин, переболевших тяжелым гриппом во втором триместре и ни у одной – в группе незаболевших в эпидемию женщин ($p=0,130$).

Далее проведена оценка вероятности реализации патологии новорожденного по данным гистологического исследования (табл. 32). Риск по антенатальному инфицированию был низким для 51% новорожденных от матерей с гриппом и 100% детей от женщин без гриппа в анамнезе ($p=0,000$). Средний (44%) и высокий (5%) риски выявлены у детей только от переболевших гриппом беременных.

Отсутствие риска нарушения созревания внутренних органов и врожденных пороков развития (ВПР) отмечено во всех последах от неболевших женщин и 95% плацент от беременных, перенесших гриппозную инфекцию. Средний риск ВПР зарегистрирован только в группе матерей с гриппом в анамнезе – 5%.

Высокий риск гипоксического поражения ЦНС превышал в 3,9 раза таковой в группе контроля ($p=0,000$, ОШ 7,2). Минимальный риск гипокси-

ческого поражения ЦНС значимо чаще отмечен у детей незаболевших женщин ($p=0,000$, ОШ 0,2).

Риск по развитию эндометрита (низкий, средний и высокий) у инфицированных пациенток был сопоставим с таковым здоровых женщин. Следует отметить, что высокий риск по эндометриту отмечен только у родильниц с гриппом в анамнезе (2%).

Таблица 32 - Риск для ребенка и матери по данным гистологического исследования

Риск для ребенка		Плаценты женщин, перенесших грипп n=100 Абс %	Плаценты, незаболевших матерей n=100 Абс %	χ^2	p	ОШ 95%ДИ
Аntenатальное инфицирование	низкий	55 55%	100 100%	52,6 82	0,000*	0,4 0,3-0,5
	средний	40 40%	0	47,5 31	0,000*	2,6 2,1-3,2
	высокий	5 5%	0	3,28 2	0,07	-
ВПР	отсутствует	95 95%	100 100%	3,28 2	0,07	-
	средний	5 5%	0	3,28 2	0,07	-
Гипоксического поражения ЦНС	минимальный	31 31%	63 63%	19,2 89	0,000*	0,5 0,4-0,7
	средний	14 14%	23 23%	1,59 2	0,207	-
	высокий	55 55%	14 14%	35,4 02	0,000*	2,3 1,8-3,0
Риск эндометрита	Низкий	52 52%	46 46%	0,50 0	0,479	-
	Средний	46 46%	54 54%	0,98 0	0,322	-
	Высокий	2 2%	0	0,50 5	0,477	-

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)

Мы предприняли попытку выяснить, зависит ли степень поражения плаценты от тяжести течения гриппозной инфекции (табл. 33). Тяжесть гриппа не повлияла на частоту выявления риска внутриутробного инфициро-

вания, аномалий формообразования последа, острой компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности, хронической компенсированной и субкомпенсированной плацентарной недостаточности и эндометрита ($p > 0,05$). Напротив, выявление признаков хронической декомпенсированной ПН, среднего риска антенатального инфицирования и высокого риска гипоксического поражения ЦНС было ассоциировано с тяжелым течением гриппа А(Н1N1)pdm09 ($p < 0,05$). Отношение шансов развития хронической декомпенсированной ПН после тяжелого гриппа составляет 2,9. Средний риск антенатального инфицирования, по данным морфологического исследования плаценты, при тяжелом гриппе превышает таковой при легком и среднетяжелом гриппе в 2,1 раза (ОШ 2,2). Высокий риск гипоксического поражения ЦНС при тяжелом гриппе в 1,5 раза больше, чем при среднетяжелых и легких формах (ОШ 2,2).

Таблица 33 - Значимые риски для ребенка и матери в зависимости от степени тяжести перенесенного гриппа

Степень риска	Степень тяжести гриппа			df=3 χ^2	p	ОШ ^{3-1,2} 95% ДИ
	Легкая n=30	Средняя n=40	Тяжелая n=30			
Низкий риск ВУИ	17 56,6%	24 60%	11 36,7%	4,113	0,128	-
Средний риск ВУИ	12 40%	16 40%	18 60%	2,382	0,184	-
Высокий риск ВУИ	-	-	1 3,3%	2,357	0,308	-
Аномалии формообразования последа	14 46,7%	28 70%	15 50%	4,665	0,097	-
Острая компенсированная ПН	25 83,3%	28 70%	20 66,7%	2,418	0,298	-
Острая субкомпенсированная ПН	4 13,3%	12 30%	10 33,3%	3,673	0,159	-
Хроническая компенсированная ПН	1 3,3%	1 2,5%	0	0,935	0,626	-
Хроническая субкомпенсированная ПН	29 96,6%	39 97,5%	26 86,6%	4,108	0,128	-
Хроническая декомпенсированная ПН	0	0	4 20%	9,722	0,008*	2,9 1,7-5,1
Средний риск антенатального инфицирования	12 40%	9 22,5%	19 63,3%	11,910	0,003*	2,6 1,4-4,8
Высокий риск гипоксического поражения ЦНС	12 40%	21 52,5%	22 73,3%	6,902	0,032*	2,2 1,1-4,6
Низкий риск по эндометриту	18 60%	19 47,5%	15 50%	1,142	0,565	-
Средний риск по эндометриту	12 40%	20 50%	14 46,7%	0,698	0,705	-
Высокий риск по эндометриту	-	1 2,5%	1 3,3%	0,935	0,626	-

Примечание: ОШ^{3-1,2} – отношение шансов между группами с тяжелой и легкой со среднетяжелой степенями тяжести гриппа; 95% ДИ – 95% доверительный интервал

Таким образом, морфологическим субстратом перинатальных нарушений после перенесенного гриппа А(Н1N1)pdm09 являются инволютивно-дистрофические изменения на фоне напряжения и истощения компенсаторно-приспособительных реакций, а также признаки острых дисциркуляторных нарушений с патологической прибавкой массы плаценты за счет выраженного отека, обширных межворсинчатых гематом, пареза сосудов, тромбозов. Из представленного анализа следует, что перенесенная вирусная инфекция неблагоприятно отражается на функциях плаценты, приводя к развитию острой и хронической субкомпенсированной и декомпенсированной плацентарной недостаточности, риску антенатального инфицирования и гипоксического поражения ЦНС. Результаты патоморфологических исследований во многом объясняют причину и характер возникших акушерских и перинатальных осложнений.

3.5 Перинатальные исходы после перенесенного гриппа А(Н1N1)pdm09

Оценка здоровья новорожденных проводилась по данным анализа гестационного возраста, физического развития, частоты и характера патологических состояний и заболеваемости детей в раннем неонатальном периоде.

Учитывая, что в группе пациенток с тяжелым течением гриппа на сроках 23-27 недель в 4 случаях наступила антенатальная гибель плодов в последующую проспективную оценку состояния здоровья вошли 390 новорожденных от матерей, перенесших пандемический грипп, из них 136 новорожденных, рожденных от матерей, перенесших тяжелый грипп, 178 детей от женщин со среднетяжелым гриппом и 76 младенцев от пациенток, перенесших во время беременности легкий грипп. Контрольную группу составил 101 новорожденный от женщин, не заболевших в эпидемию гриппом.

В группе переболевших гриппом женщин 12,1% (47/390) новорожденных и 4% (4/101) детей от незаболевших матерей были рождены преждевременно ($\chi^2=4,695$, $p=0,03$).

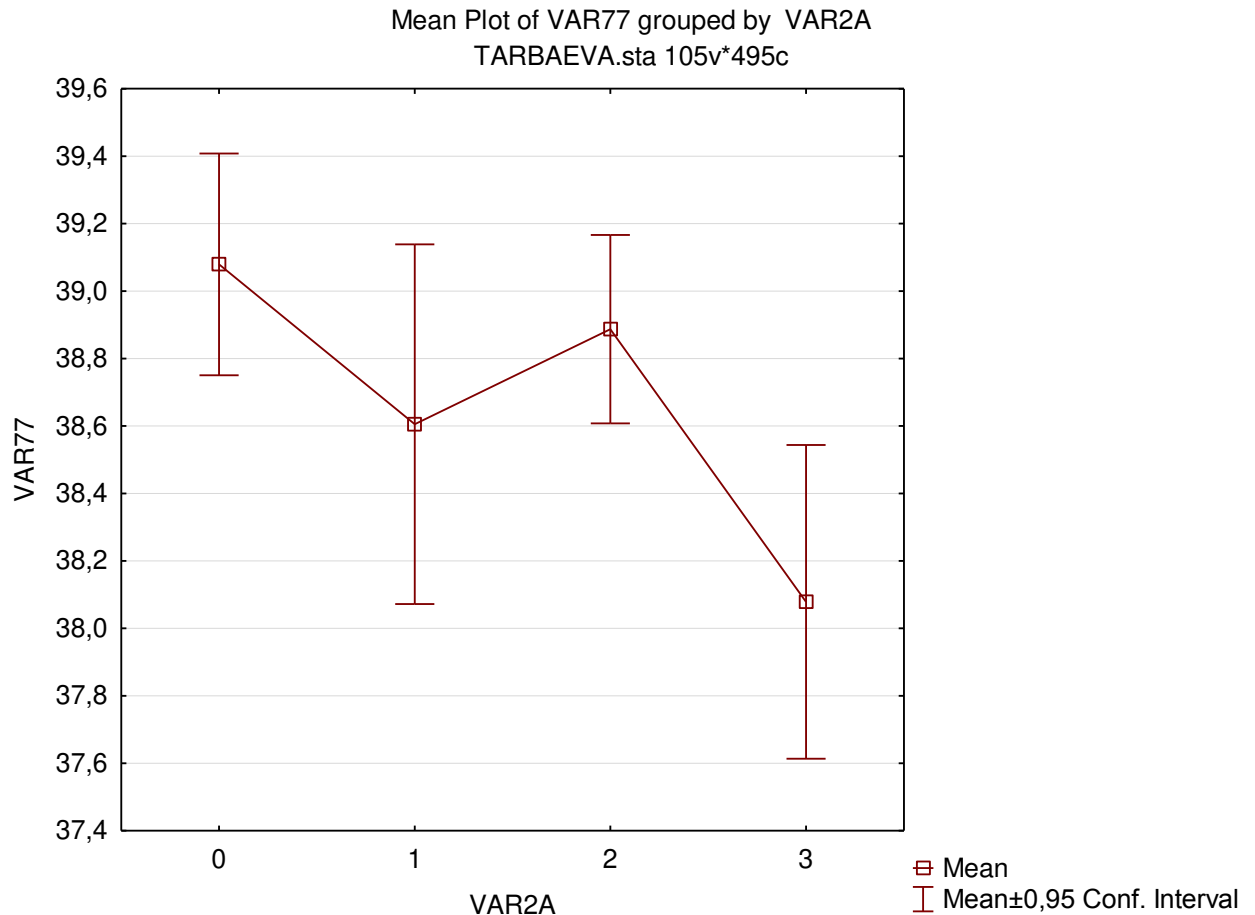


Рисунок 21 - График сравнения групповых средних гестационного возраста детей при рождении

Примечания: VAR2A = 'Степень гриппа': 0 - незаболевшие беременные, 1 - с легким течением гриппа, 2 - со среднетяжелым гриппом, 3 - с тяжелым гриппом; VAR77 = 'Гестационный возраст'; Mean - среднее значение; Mean \pm 0,95 Conf. Interval - 95% доверительный интервал

При сравнении групповых средних в зависимости от гестационного возраста при рождении детей обнаружены статистически значимые различия (значения достигнутого уровня статистической значимости по критерию Краскелла-Уоллиса $p < 0,0001$, по критерию Ван дер Вардена $p < 0,0001$, медианным методом $p = 0,0004$). Наиболее низкий гестационный возраст наблюдался в группе беременных, перенесших тяжелый грипп, осложнившийся вирусно-бактериальной пневмонией, – 38,1 (95% ДИ: 37,6; 38,6), после среднетяжелых форм гриппа гестационный возраст составил 38,8 (95% ДИ: 38,6; 39,1), с легким течением гриппа – 38,5 (95% ДИ: 38,1; 39,1), в группе сравнения - 39,1 (95% ДИ: 38,7; 39,4) недель (рис.21).

Выявлены статистически значимые различия при сравнении групповых средних по оценке по шкале Апгар на первой минуте (значения достигнутого уровня статистической значимости по критерию Краскелла-Уоллиса $p < 0,0001$, по критерию Ван дер Вардена $p < 0,0001$, медианным методом $p = 0,0004$). Оценка по шкале Апгар на первой минуте детей, рожденных от матерей, перенесших осложненные формы гриппа, составила 7,1 (95% ДИ: 6,8; 7,3), среднетяжелые формы гриппа 7,3 (95% ДИ: 7,2; 7,5), легкие формы гриппа 7,4 (95% ДИ: 7,2; 7,6), в группе сравнения – 7,8 (95% ДИ: 7,7; 7,9) баллов (рис. 22).

Наиболее низкой оценка по шкале Апгар на пятой минуте (рис. 22) оказалась у новорожденных от матерей с тяжелым течением гриппа 7,8 (95% ДИ: 7,6; 8,1) баллов, со среднетяжелым гриппом – 8,0 (95% ДИ: 7,8; 8,1), с легким течением гриппа 8,2 (95% ДИ: 8,0; 8,3), в группе сравнения – 8,9 (8,8; 9,1) баллов (значения достигнутого уровня статистической значимости по критерию Краскелла-Уоллиса $p < 0,0001$, по критерию Ван дер Вардена $p < 0,0001$, медианным методом $p < 0,0001$).

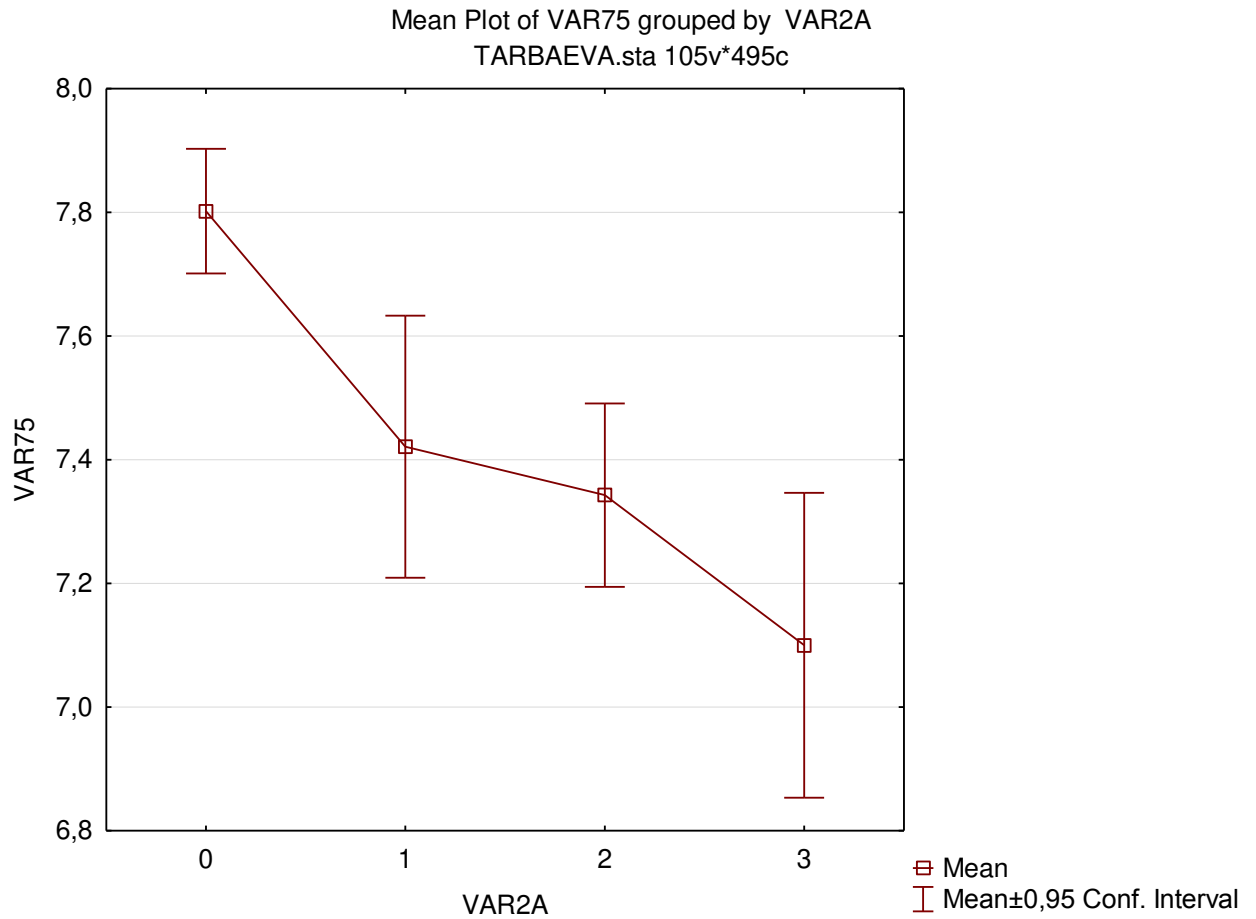


Рисунок 22 - График сравнения групповых средних оценки новорожденных по шкале Апгар на первой минуте после рождения

Примечания: VAR2A = 'Степень гриппа': 0 - незаболевшие беременные, 1- с легким течением гриппа, 2 - со среднетяжелым гриппом, 3 - с тяжелым гриппом; VAR75 = 'оценка по шкале Апгар на 1 минуте'; Mean - среднее значение; Mean±0,95 Conf. Interval - 95% доверительный интервал

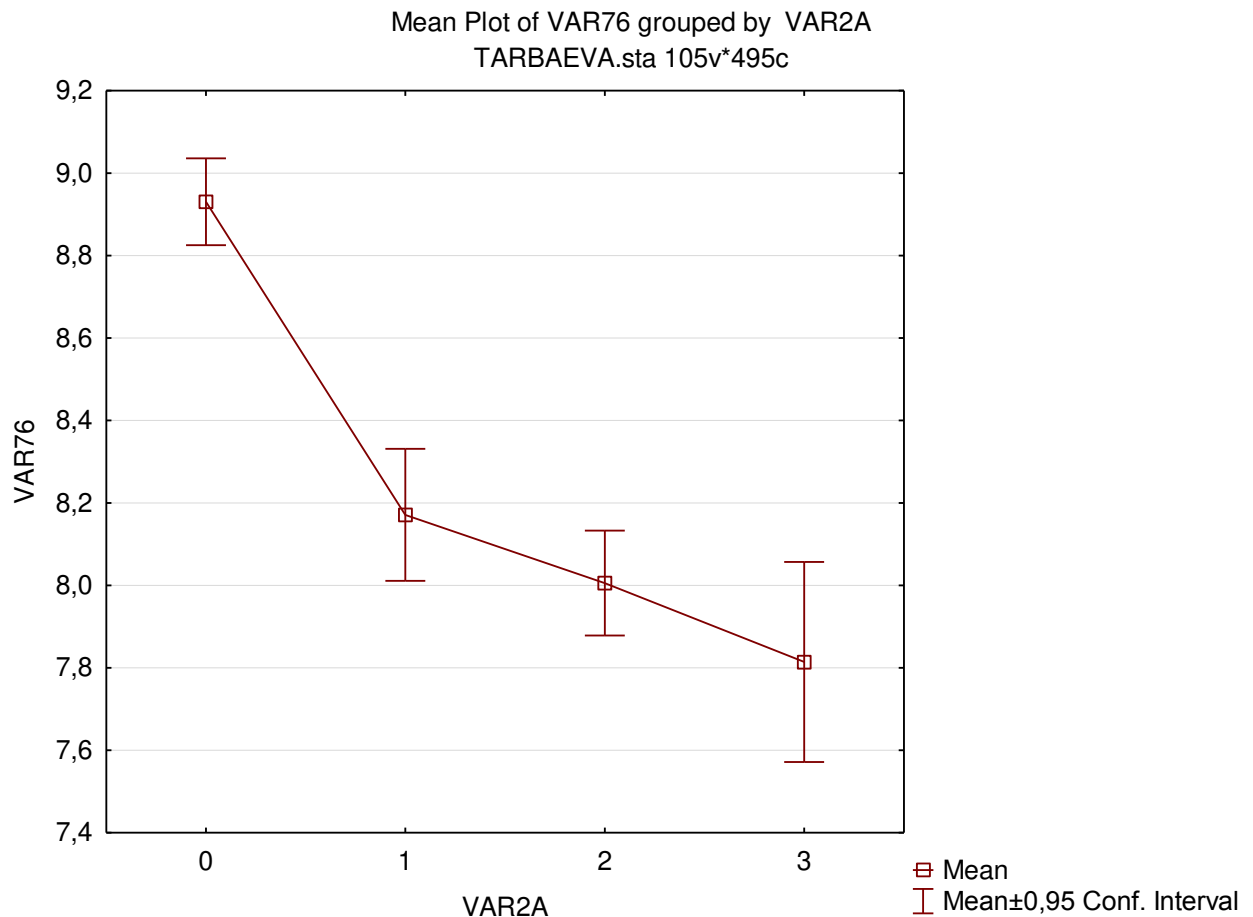


Рисунок 23 - График сравнения групповых средних оценки новорожденных по шкале Апгар на пятой минуте после рождения

Примечания: VAR2A = 'Степень гриппа': 0 - незаболевшие беременные, 1 - с легким течением гриппа, 2 - со среднетяжелым гриппом, 3 - с тяжелым гриппом; VAR76 = 'оценка по шкале Апгар на 5 минуте'; Mean - среднее значение; Mean \pm 0,95 Conf. Interval - 95% доверительный интервал

Низкая оценка по шкале Апгар детей при рождении с тяжелым течением гриппа (на 1 минуте менее 7,3 баллов и на 5 минуте менее 8,1 балла) являлась следствием плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода, а не патологического течения родов.

Оценка физического развития проводилась с использованием оценочных кривых физического развития и центильных таблиц.

Как следует из представленного ниже графика, осложненные формы гриппа A(H1N1)pdm09 при беременности оказывают влияние на физическое развитие новорожденного (рис. 24).

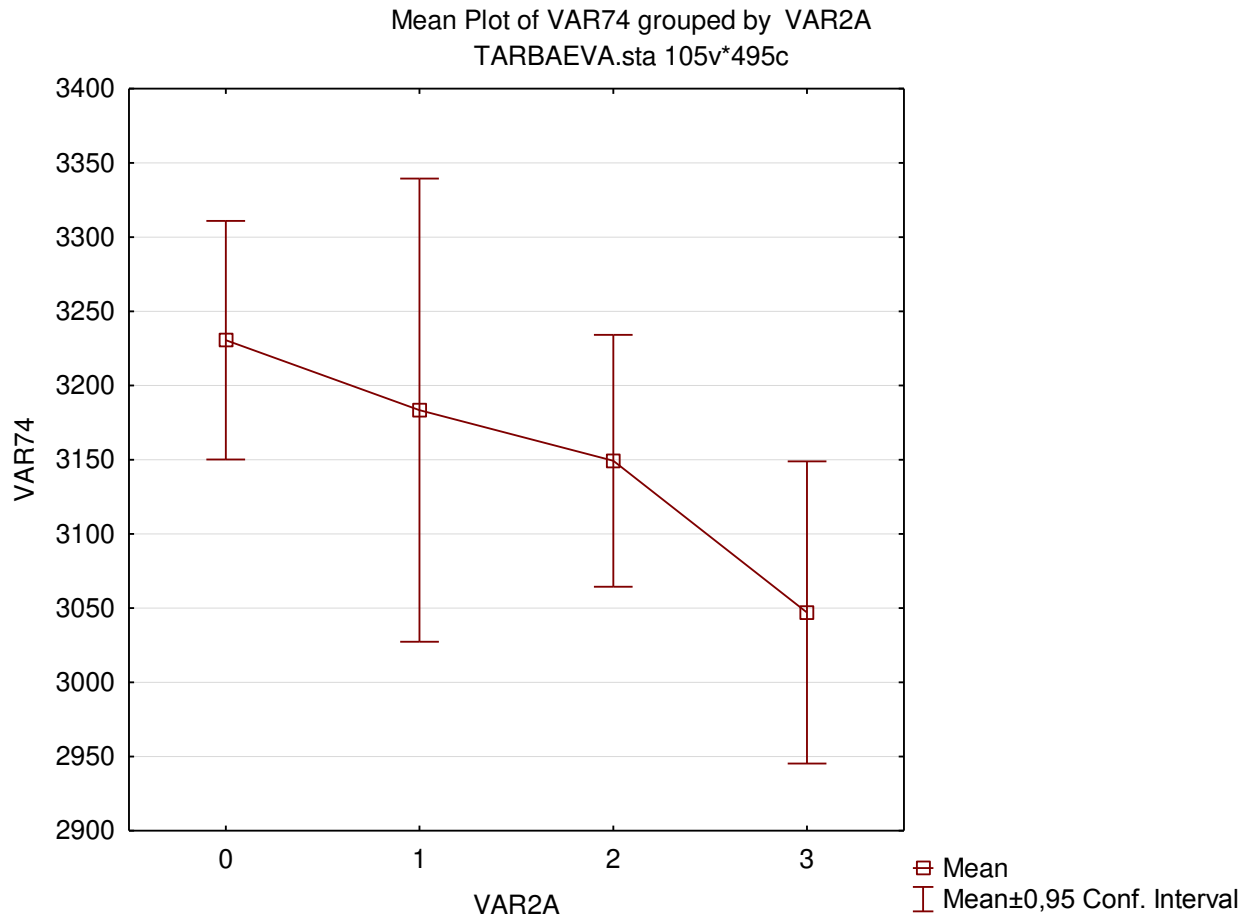


Рисунок 24 - График сравнения групповых средних веса детей при рождении
Примечания: VAR2A = 'Степень гриппа': 0 - незаболевшие беременные, 1- с легким течением гриппа, 2 - со среднетяжелым гриппом, 3 - с тяжелым гриппом; VAR74 = 'вес ребенка при рождении'; Mean - среднее значение; Mean \pm 0,95 Conf. Interval - 95% доверительный интервал

Средний вес детей, рожденных от матерей с тяжелыми формами гриппа составил 3047 грамма (95% ДИ: 2948; 3149) и оказался самым низким, после среднетяжелого гриппа - 3149 граммов (95% ДИ: 3061; 3242), с легким течением гриппа - 3183 грамма (95% ДИ: 3026; 3341). В группе детей от интактных по гриппу женщин вес новорожденных составил 3230 грамма (95% ДИ: 3150; 3316). При сравнении групповых средних по весу ребенка при рождении выявлены статистически значимые различия с помощью медианного метода $p=0,0399$ (значения достигнутого уровня статистической значимости по критерию Краскелла-Уоллиса составил $p=0,0909$, по критерию Ван дер Вардена $p=0,820$).

Период ранней постнатальной адаптации был физиологическим только у 58,4% (228/390) новорожденных от женщин, перенесших пандемический грипп в отличие от здоровых матерей – 82,2% (83/101, $\chi^2=18,425$, $p=0,000$). Сравнение количества детей с физиологическим периодом адаптации в зависимости от степени тяжести гриппа у матери (рис. 24) показало значимое снижение их числа в группе новорожденных от женщин с тяжелым течением гриппа - 47,1 % (64/136). При среднетяжелом гриппе доля их составила - 59,5% (106/178), при легком течении - 76,3% (58/76) ($\chi^2=17,345$, $p=0,000$).

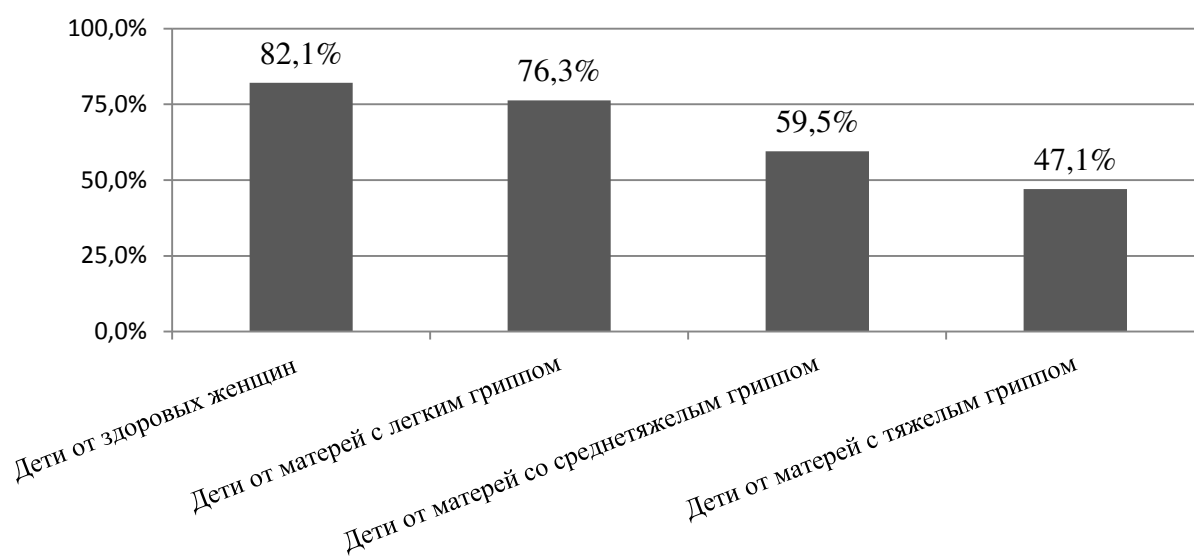


Рисунок 25 - Удельный вес детей с физиологическим течением периода адаптации

У большинства новорожденных в раннем неонатальном периоде диагностированы различные нарушения, которые проявлялись переходными состояниями и практически полностью купировались к моменту выписки из стационара (табл. 34). У многих детей имелось сочетание нескольких состояний, нарушающих период ранней адаптации.

Транзиторная полицитемия, анемия и токсическая эритема отмечалась с одинаковой частотой в группах как заболевших, так и здоровых женщин (табл. 34). Развитие указанных состояний не зависело от степени перенесенного матерью гриппа (табл. 35)

Таблица 34 - Переходные состояния новорожденных
в неонатальном периоде

Вид состояния (шифр по МКБ)	Дети от переболевших гриппом женщин n = 390 абс, %	Дети от незаболевших женщин n = 101 абс, %	χ^2	p
Транзиторная полицитемия (P61.1)	7 1,8%	0	0,784	0,376
Токсическая эритема (P83.1)	4 1%	0	0,161	0,688
Транзиторная гипербилирубинемия (P59)	65 16,7%	6 5,9%	6,620	0,010*
Транзиторная дисфункция миокарда (P29.8)	45 11,5%	1 1%	9,307	0,002*
Анемия (P61)	8 2,1%	0	1,021	0,312
Вегето-висцеральный синдром (P78.8)	53 13,6%	1 1%	11,756	0,000*
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)				

Транзиторная гипербилирубинемия, транзиторная дисфункция миокарда и вегетовисцеральный синдром значительно чаще осложнили течение периода новорожденности у детей от женщин, перенесших пандемический грипп по сравнению с группой контроля (табл. 34). Следует особо отметить, что возникновение транзиторной гипербилирубинемии и транзиторной дисфункции миокарда у новорожденных находилась в прямой зависимости от степени тяжести гриппа, перенесенного матерью (табл. 35). Вегетовисцеральный синдром осложнил течение периода адаптации независимо от степени тяжести гриппа матери (табл. 35).

Таблица 35 - Переходные состояния новорожденных, наблюдаемые в неонатальном периоде в зависимости от тяжести перенесенного гриппа у их матерей

Вид состояния (шифр по МКБ)	Дети от женщин переболевших легким гриппом n = 76 абс, %	Дети от жен- щин перебо- левших сред- нетяжелым гриппом женщин n = 178 абс,%	Дети от женщин перебо- левших тяжелым гриппом женщин n = 136 абс,%	χ^2	p
Транзиторная полицитемия (P61.1)	1 1,3%	3 1,7%	3 2,2%	0,241	0,886
Токсическая эритема (P83.1)	1 1,3%	2 1,1%	1 0,7%	0,193	0,908
Транзиторная гипербилирубинемия (P59)	6 7,9%	23 12,9%	36 26,5%	15,420	0,000*
Транзиторная дисфункция миокарда (P29.8)	6 7,9%	12 6,7%	27 19,8%	14,212	0,000*
Анемия (P61)	2 2,6%	3 1,7%	3 2,2%	0,262	0,877
Вегето-висцеральный синдром (P78.8)	6 7,9%	23 12,9%	24 17,6%	4,073	0,130
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Патологические состояния отмечены у 41,5% (162/390) новорожденных заболевших пандемическим гриппом матерей и у 17,8% детей от интактных по гриппу женщин (18/101, $\chi^2=18,425$, $p=0,000$).

Мы проанализировали частоту и характер основных патологических синдромов, развившихся в раннем периоде адаптации у новорожденных (табл. 36), а также распространенность указанных состояний в зависимости от степени перенесенного матерью гриппа (табл. 37).

Таблица 36 - Структура патологических состояний,
выявленных у новорожденных

Патологическое состояние (шифр по МКБ)	Дети от переболевших гриппом женщин n = 390, абс, %	Дети от незаболевших женщин n = 101, абс, %	χ^2	p
Церебральная ишемия (P91)	171 43,8%	7 6,9%	45,722	0,000*
ВЖК (P52)	10 2,6%	0	1,515	0,218
Судорожный синдром (P90)	10 2,6%	0	1,515	0,218
РДС (P22.0)	19 4,9%	0	3,893	0,048*
Внутриутробная пневмония (P23)	34 8,7%	1 1%	6,117	0,013*
Аспирационная пневмония (P24)	6 1,5%	1 1%	0,003	0,955
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)				

Таблица 37 - Структура патологических состояний,
выявленных у новорожденных в зависимости от степени перенесенного
матерью гриппа

Патологическое состояние (шифр по МКБ)	Дети от женщин, переболевших легким гриппом n = 76 абс, %	Дети от женщин, переболевших среднетяжелым гриппом n = 178 абс, %	Дети от женщин, переболевших тяжелым гриппом n = 136 абс, %	χ^2	p
Церебральная ишемия (P91)	22 28,9%	70 39,3%	79 58,1%	19,533	0,000*
ВЖК (P52)	0	0	10 7,3%	19,168	0,000*
Судорожный синдром (P90)	0	2 1,1%	8 5,9%	9,472	0,009*
РДС (P22.0)	3 3,9%	8 4,5%	8 5,9%	0,495	0,781
Внутриутробная пневмония (P23)	3 3,9%	11 6,2%	20 14,7%	9,742	0,008*
Аспирационная пневмония (P24)	1 1,3%	4 2,2%	1 0,7%	1,194	0,550
Примечание: *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)					

Ведущим патологическим синдромом у новорожденных от, перенесших пандемический грипп беременных была церебральная ишемия, явившаяся следствием плацентарных нарушений и хронической гипоксии плода: у 43,8% (171/390) младенцев от матерей с пандемическим гриппом и в 6,2 раза реже в группе сравнения - у 6,9% (7/101) случаев (табл. 36). При этом частота натальной церебральной ишемии была прямо пропорциональна степени тяжести перенесенного беременной гриппа (табл. 37).

Вторым по частоте патологическим состоянием у новорожденных, матери которых перенесли пандемический грипп, была внутриутробная пневмония. Данное осложнение зарегистрировано у детей, рожденных от матерей с гриппом в анамнезе, в 8,7 раза чаще, чем у детей от интактных по гриппу женщин и составило: 8,7% и 1% соответственно (табл. 36). Внутриутробная пневмония регистрировалась значительно чаще у детей от матерей с тяжелым течением гриппа (14,7%), чем у новорожденных от женщин со среднетяжелой (6,2%) и легкой формой гриппа (3,9%) (табл. 37). Следует отметить, что результаты исследования крови детей на РНК вируса гриппа А(H1N1)pdm09 были отрицательными.

Судорожный синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК), отмечены только у детей от женщин с пандемическим гриппом в анамнезе, и не встречались в группе контроля ($p < 0,000$) (табл. 36). Частота развития ВЖК и судорожного синдрома имела прямую зависимость от тяжести течения инфекционного заболевания у матери (табл. 37)

Клиника респираторного дистресс-синдрома (РДС) выявлена только в группах детей, матери которых перенесли пандемический грипп: в 4,9% случаев, в группе сравнения – 0 (табл. 36). Однако влияния тяжести перенесенного матерью гриппа на частоту РДС у младенцев не обнаружено (табл. 37).

Аспирационная пневмония с одинаковой частотой осложнила период адаптации у детей от матерей с гриппом в анамнезе (1,5%), так и у новорожденных от здоровых женщин (1%) (табл. 36). Степень тяжести гриппа у мате-

ри никак не отразилась на частоте данного патологического состояния у младенцев (табл. 37).

У 3,6% (14/390) новорожденных от переболевших гриппом женщин диагностированы врожденные аномалии развития, каких не наблюдалось в группе незаболевших (табл. 38). Из них 2 случая летальных пороков. В первом случае у ребенка, мать которого перенесла пандемический грипп средней степени тяжести на сроке 22-23 недели, диагностирована лобарная форма голопроэнцефалии, наружная и внутренняя гидроцефалия. У второго младенца - множественные пороки развития: гипоплазия левого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, расщелина твердого неба, аплазия лучевой кости, правого предплечья, врожденная двухсторонняя косолапость. Его мать переболела пандемическим гриппом средней степени тяжести на сроке 14 недель. Остальные врожденные аномалии плодов распределились следующим образом: 5 случаев – дефекта межжелудочковой перегородки (ДМЖП), из них 2 случая (1,5%) у женщин, перенесших вирусно-бактериальную пневмонию во II триместре беременности, 1 случай (0,7%) межмышечного ДМЖП у матери, переболевшей тяжелой формой гриппа в III триместре беременности, и 2 случая (1,1%) ДМЖП у пациенток со среднетяжелым гриппом, перенесенным во II триместре и III триместре соответственно. Атрезия заднего прохода обнаружена у ребенка, родившегося у пациентки, перенесшей тяжелый грипп на сроке 7-8 недель гестации. Расщелина верхней губы в сочетании с расщелиной мягкого и твердого неба отмечена у ребенка от женщины со среднетяжелым гриппом, перенесенным на сроке 22 нед (1,1%). После заболевания гриппом средней степени тяжести во II триместре беременности выявлена гипоплазия зубовидного отростка в 0,6 % случаев, после тяжелого гриппа перенесенного в III триместре - 2,2% случаев (табл. 38).

Таблица 38 - Структура ВАР у новорожденных исследуемых групп

Врожденные аномалии развития	Дети от женщин с легким течением гриппа n=76	Дети от женщин со среднетяжелым течением гриппа n=178	Дети от женщин с тяжелым течением гриппа n=135
Лобарная форма голопроэнцефалии, наружная и внутренняя гидроцефалия	0	1 0,6%	0
Множественные пороки развития: гипоплазия левого желудочка, дефект межжелудочковой перегородки, расщелина твердого неба, аплазия лучевой кости, правого предплечья, врожденная двухсторонняя косолапость	0	1 0,6%	0
ДМЖП	0	2 1,1%	3 2,2%
Атрезия заднего прохода	0	0	1 0,7%
Расщелина верхней губы в сочетании с расщелиной мягкого и твердого неба	0	1 0,6%	0
Гипоплазия зубовидного отростка С1	0	1 0,6%	3 2,2%
Гипоплазия задней дуги атланта	0	0	1 0,7%

Большинство новорожденных выписаны домой: 79,2% детей от женщин с различным течением гриппа (308/389), в группе контроля - 96% (97/101). Средний койко-день пребывания в стационаре новорожденных от матерей, перенесших пандемический грипп, превышал аналогичный показатель группы сравнения и составил: $7,7 \pm 2,9$ суток и $5,7 \pm 2,1$ суток соответственно ($p=0,000$). Более того, 20,6% (80/389) детей от переболевших гриппом женщин потребовали перевода на второй этап лечения и реабилитации новорожденных, в группе сравнения лишь 4% (4/101) новорожденных нуждались в реабилитации ($\chi^2 = 14,482$, $p=0,000$).

Таким образом, проведенный анализ свидетельствуют о неблагоприятном влиянии перенесенного гриппа А(Н1N1)рdm09 на состояние новорожденных. При рождении такие дети имели более низкий вес и оценку по шкале Апгар. Вегетовисцеральный синдром, транзиторная гипербилирубинемия,

транзиторная дисфункция миокарда, церебральная ишемия, респираторный дистресс-синдром, внутриутробная пневмония чаще осложняли ранний неонатальный период у младенцев от матерей с гриппом А(Н1N1)pdm09. При этом тяжесть течения гриппа напрямую отразилась на частоте развития таких патологических состояний, как транзиторная гипербилирубинемия, транзиторная дисфункция миокарда, церебральная ишемия и внутриутробная пневмония. Однозначно ответить, что грипп А(Н1N1)pdm 2009 приводит к увеличению количества врожденных пороков развития, не представляется возможным. Полученные сведения позволили нам отнести детей, матери которых перенесли пандемический грипп во время беременности, в группу риска по осложненному течению постнатальной адаптации.

3.6 Генетические предикторы тяжелого осложненного гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных

Современные концептуальные исследования в медицине направлены на поиск генетических, в том числе иммуногенетических, маркёров предрасположенности к различным заболеваниям, в том числе и инфекционным [11, 22, 25, 55] .

Восприимчивость людей к инфекционным агентам всегда носит полигенный характер и определяется встречаемостью генов и их совокупностей, которые варьируют в популяции, детерминируя различные варианты проявления болезни (легкое, среднетяжелое, тяжелое течение) [55]. При этом большое значение придается одной из наиболее полиморфных генетических систем человека – генам главного комплекса гистосовместимости (*HLA* – Human Leucocyte Antigens). Ген *DR* локуса *DRB1** насчитывает более 400 аллельных вариантов, и именно ему отводится роль одного из основных генов иммунного ответа человека [22]. Общеизвестно, что существуют HLA специфичности (аллели), обладающие положительной ассоциацией с заболеванием, и, напротив, выполняющие роль «протекторов».

К настоящему времени имеются единичные работы, посвященные поиску ассоциаций генетической системы *HLA* с острыми респираторными вирусными инфекциями, однако эти данные широко варьируют и касаются в основном генов *HLA* 1 класса [100, 155, 184, 216, 282]. Ген *DR* локуса *HLA* 2 класса - *DRB1** насчитывает более 400 аллельных вариантов и именно ему отводится роль одного из основных генов иммунного ответа человека [22]. В связи с этим особый интерес представляют особенности полиморфизма гена *DRB1* главного комплекса гистосовместимости человека у беременных с различными вариантами течения гриппа A(H1N1)pdm2009.

По данным патологоанатомических исследований, у всех умерших выявлены признаки острого респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, характерной особенностью тяжелого гриппозного поражения у «едва не умерших» и в случаях с летальным исходом были проявления геморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [16, 130, 101, 186].

Учитывая выраженные изменения гемостаза у беременных с гриппом, мы предположили участие генов-кандидатов регуляции системы свертывания крови в детерминации развития тяжелых форм гриппа.

3.6.1 Генетический полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза при гриппе A(H1N1)pdm09 у беременных

Изучение частот генотипов искомым маркерам генов факторов протромбина *F2:20210G>A*, Лейден *F5:1691G>A*, проконвертина *F7:10976G>A*, фибринстабилизирующего фактора *F13:103G>T*, фибриногена *FGB:455G>A*, тромбоцитарного рецептора к коллагену *ITGA2:807 C>T*, тромбоцитарного рецептора фибриногена *ITGB3:1565 T>C*, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа *PAI-1:675 5G>AG* в обеих группах обнаружило соответствие равновесию Харди-Вайнберга (табл. 39). Анализ таблиц сопряженности показал отсутствие связи гена фибриногена *FGB:455G>A*, гена интегрин

ITGA2:807C>T, гена интегрина *ITGB3:1565 T>C* с развитием гриппозной инфекции.

Таблица 39 - Частоты генотипов и аллелей *F2:20210G>A*, *F5:1691G>A*, *F7:10976G>A*, *F13:103G>T*, *FGB:455G>A*, *ITGA2:807 C>T*, *ITGB3:1565 T>C* в группах заболевших гриппом и здоровых беременных

Полиморфизм генов тромбофилии		Незаболевшие женщины N=75	Заболевшие гриппом женщины, N=205	df	χ^2	p	V-критерий Крамера
<i>F2: 20210G>A</i>	<i>G/G</i>	75 (100%)	202 (98,5%)	1	1,11	0,57	0,06
	<i>G/A</i>	0	3 (1,5%)				
	<i>A/A</i>	0	0				
	<i>G</i>	1	0,992	1	1,1	0,29	0,04
	<i>A</i>	0	0,008				
<i>F5: 1691G>A</i>	<i>G/G</i>	73 (97,3%)	198 (96,6%)	1	0,1	0,946	0,02
	<i>G/A</i>	2 (2,7%)	7 (3,4%)				
	<i>A/A</i>	0	0				
	<i>G</i>	0,987	0,983	1	1,1	0,76	0,01
	<i>A</i>	0,013	0,017				
<i>F7:10976 G>A</i>	<i>G/G</i>	70 (93,3%)	168 (82%)	2	5,731	0,05*	0,14
	<i>G/A</i>	5 (6,7%)	35 (17%)				
	<i>A/A</i>	0	2 (1%)				
	<i>G</i>	0,967	0,905	1	5,79	0,02*	0,1
	<i>A</i>	0,033	0,095				
<i>F13:103 G>T</i>	<i>G/G</i>	27 (36%)	116 (56,5%)	2	11,04	0,004*	0,19
	<i>G/T</i>	46 (61,3%)	80 (39%)				
	<i>T/T</i>	2(2,7%)	9 (4,4%)				
	<i>G</i>	0,667	0,76	1	5,02	0,03*	0,13
	<i>T</i>	0,333	0,24				
<i>FGB:455 G>A</i>	<i>G/G</i>	43 (57,3%)	123 (60%)	2	0,525	0,769	0,08
	<i>G/A</i>	25 (33,3%)	68 (33,2%)				
	<i>A/A</i>	7 (9,3%)	14 (6,8%)				
	<i>G</i>	0,74	0,766	1	0,4	0,53	0,03
	<i>A</i>	0,26	0,234				
<i>ITGA2:807 C>T</i>	<i>C/C</i>	29 (38,7%)	76 (37%)	2	0,154	0,926	0,07
	<i>C/T</i>	35 (46,7%)	101 (49,2%)				
	<i>T/T</i>	11 (14,6)	28 (13,6%)				
	<i>C</i>	0,62	0,618	1	0,00	0,97	0,002
	<i>T</i>	0,38	0,382				
<i>ITGB3:1565T >C</i>	<i>T/T</i>	55 (73,3%)	151 (73,6%)	2	1,568	0,457	0,09
	<i>T/C</i>	15 (20%)	47 (23%)				
	<i>C/C</i>	5(6,7%)	7 (3,4%)				
	<i>T</i>	0,833	0,851	1	0,15	0,698	0,02
	<i>C</i>	0,167	0,149				
<i>PAI-1:675 5G>4G</i>	<i>5G/5G</i>	12 (16%)	49 (23,9%)	2	5,143	0,076	0,16
	<i>5G/4G</i>	32 (42,7%)	99 (48,3%)				
	<i>4G/4G</i>	31 (41,3%)	57 (27,8%)				
	<i>5G</i>	0,373	0,480	1	4,66	0,031*	0,09
	<i>4G</i>	0,627	0,520				

Примечание: df - число степеней свободы, p – достигнутый уровень значимости, χ^2 – значение хи-квадрат, *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$).

В исследованных группах не выявлено гомозигот по мутантному аллелю в протромботических генах *F2:20210 G>A* и *F5:1691G>A*. Однако только среди заболевших гриппом беременных выявлены 3 (1,5%) гетерозиготы *F2:20210 G/A*, у не заболевших гриппом женщин они отсутствовали (табл. 39). Гетерозиготный вариант *GA F2:20210* не отмечен ни в одном случае при легкой форме гриппа, а зарегистрирован только у пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа (табл. 39). Резидентов с генотипом *G/A* фактора Лейден в группе инфицированных вирусом гриппа было 7 (3,4%), в контроле 2 (2,7%). Гетерозиготный генотип *F5:1691GA* встречался в группе пациенток с тяжелым гриппом в 1,7 и 1,9 раза соответственно чаще, нежели в группах с легким ($\chi^2 = 0,263$, $p > 0,05$) и среднетяжелым течением ($\chi^2 = 0,643$, $p > 0,05$) респираторной инфекции (табл. 39).

Исследование полиморфизма *F7* показало, что генотип *G/A* встречался значительно чаще среди заболевших беременных ($\chi^2 = 5,731$, $p < 0,05$, $OR = 2,9$), чем у представителей группы сравнения (табл. 39, 40). Показатель распространенности указанного генотипа зависел от характера клинического течения заболевания: чем тяжелее протекал грипп, тем большая частота указанного генотипа была обнаружена (при легком течении – 8,1%, при среднетяжелом – 12,1%, при тяжелом – 25,9%). (табл. 41).

Таким образом, носительство генетического полиморфизма *F7:10976 G/A* увеличивает риск тяжелого гриппа в сравнении с неосложненными формами в 1,7 раза (95% ДИ: 1,23-2,4) ($p < 0,05$) (табл. 44). Вычисление относительного риска показало, что гетерозиготный генотип *GAF7:10976* и аллель *A* реализуют предиктивную роль в отношении тяжелого течения гриппа у беременных ($OR > 1$), и напротив протекторная функция принадлежит гомозиготному генотипу *F7:10976 G/A* и аллели *G* ($OR < 1$) (табл. 40).

Таблица 40 - Относительный риск частоты встречаемости генов *F7:10976*, *F13:103*, *PAI-1:675* в сравниваемых группах беременных

Полиморфизм генов тромбофилии		Беременные женщины, заболевшие гриппом (n=205)	Интактные беременные женщины (n=75)	ОР (95%ДИ)
<i>F7:10976</i>	<i>G/G</i>	168 (82%)	70 (93,33%)	0,3 (0,12 - 0,96)
	<i>G/A</i>	35(17%)	5 (6,67%)	2,9 (1,08 - 7,66)
	<i>A/A</i>	2(1%)	0	1,86 (0,09 - 39,1)
<i>F13:103</i>	<i>G / G</i>	116 (56,5%)	27 (36%)	2,32 (1,34- 4,0)
	<i>G / T</i>	80 (39%)	46 (61,3%)	0,4 (0,23 - 0,69)
	<i>T / T</i>	9 (4,4%)	2(2,7%)	1,68 (0,35 - 7,94)
<i>PAI-1:675</i>	<i>5G / 5G</i>	49 (23,9%)	12 (16%)	1,65 (0,82 - 3,31)
	<i>5G / 4G</i>	99 (48,3%)	32 (42,7%)	1,26 (0,74 - 2,14)
	<i>4G / 4G</i>	57 (27,8%)	31(41,3%)	0,55 (0,31 - 0,95)

При изучении распределения аллелей и генотипов полиморфизма *F13:103G>T* обнаружено, что 56,5% заболевших гриппом имеет генотип *G/G*, в контрольной группе - 36% ($\chi^2=9,312$, $p<0,001$, ОР=2,32). Частота гомозигот по мутантному аллелю *F13* среди инфицированных женщин составила 4,4%, в группе сравнения - 2,7% ($\chi^2= 0,432$, $p>0,05$, ОР=1,68). Напротив, «протекторный» генотип *G/T* встречался у 61,3% здоровых лиц ($\chi^2=11,042$, $p<0,00$, ОР=0,4), в основной группе у 39% резидентов (табл. 39, 40). Однако статистически значимых отличий в распределении частот аллелей и генотипов *F13* в зависимости от степени тяжести течения гриппа не было выявлено (табл. 41).

По данным нашего исследования, носительство гомо- и гетерозиготных генотипов *PAI-1:675 5G>4G* значимо не отличалось в сравниваемых группах исследования (ОР=0,55 - 1,65) (табл. 39, 40). Отметим, что при оценке частоты распространенности генотипов *PAI-1:675 5G>4G* в зависимости от клинического течения гриппа, установлено, что встречаемость гомозиготного генотипа *4G/4G* в группе с тяжелым гриппом была наибольшей (33/38,8%) по сравнению со среднетяжелым (17/20,5%) ($\chi^2= 6,758$, $p<0,05$) и легким течением (7/18,9%), ($\chi^2=4,635$, $p<0,05$). Выявленный генотип повышает риск разви-

тия тяжелого гриппа в сравнении с легкими и среднетяжелыми формами в 1,6 раза (95% ДИ: 1,2-2,2) (табл. 41).

Гетерозиготный вариант *PAI-1*, напротив, значимо чаще отмечен в группе с неосложненными формами гриппа ($p < 0,05$) (табл. 41). Вычислением относительного риска мы подтвердили протективную роль и генотипа *PAI-1:675 5G/4G*, и нормальной аллели *5G* в отношении развития тяжелых форм гриппа в сравнении с остальными его клиническими формами ($OR < 1$) (табл. 41). Следует отметить, что обнаруженные закономерности имеют не столь большие интенсивности, что выражается в небольших значениях V -критерия Крамера (табл. 39).

Таблица 41 - Частота аллелей и генотипов генов *F2*, *F5*, *F7*, *F13*, *PAI-1* в зависимости от степени тяжести течения гриппа

Полиморфизм генов тромбофилии		Тяжесть течения гриппа			p	OR ^{3-1,2} (95%ДИ)
		Легкая ¹ N=37	Средняя ² N=83	Тяжелая ³ N=85		
<i>F2: 20210G>A</i>	<i>G/G</i>	37 (100%)	81(97,6)	84 (98,8%)	0,573	1,2 (0,2-6,2)
	<i>G/A</i>	0	2 (2,4%)	1 (1,2%)		0,8 (0,2-4,0)
	<i>A/A</i>	0	0	0		-
	<i>G</i>	1	0,988	0,994	0,575	2,1 (0,3-12,0)
<i>A</i>	0	0,012	0,06	0,5 (0,1-2,8)		
<i>F5: 1691G>A</i>	<i>G/G</i>	36 (97,3%)	81(97,6)	81 (95,3%)	0,690	0,7 (0,4-1,4)
	<i>G/A</i>	1 (2,7%)	2 (2,4%)	4(4,7%)		1,4 (0,7-2,7)
	<i>A/A</i>	0	0	0		-
	<i>G</i>	0,986	0,98	0,976	0,695	0,7 (0,4-1,4)
<i>A</i>	0,135	0,12	0,024	1,4 (0,7-2,7)		
<i>F7:10976 G>A</i>	<i>G/G</i>	34(91,9%)	71(85,5%)	63(74,1%)	0,027*	0,6 (0,4-0,9)*
	<i>G/A</i>	3(8,11%)	10(12,1%)	22(25,9%)		1,7 (1,2-2,3)*
	<i>A/A</i>	0	2(2,41%)	0		-
	<i>G</i>	0,959	0,916	0,871	0,078	0,7 (0,5-0,9)
<i>A</i>	0,041	0,084	0,129	1,4 (1,0-1,9)		
<i>F13:103 G>T</i>	<i>G / G</i>	18(48,65%)	50(60,2%)	48(56,5%)	0,711	1 (0,7-1,4)
	<i>G / T</i>	18(48,65%)	29(35%)	33(38,8%)		1 (0,7-1,4)
	<i>T / T</i>	1(2,7%)	4(4,8%)	4(4,7%)		1,1 (0,5-2,3)
	<i>G</i>	0,729	0,777	0,759	0,726	1,0 (0,7-1,3)
<i>T</i>	0,271	0,223	0,241	1,0 (0,8-1,3)		
<i>PAI-1:675 5G>4G</i>	<i>5G / 5G</i>	10(27%)	19(22,9%)	20(23,5%)	0,04*	1,0 (0,7-1,4)
	<i>5G / 4G</i>	20(54,1%)	47(56,6%)	32(37,7%)		0,6 (0,4-0,9)*
	<i>4G / 4G</i>	7(18,9%)	17(20,5%)	33(38,8%)		1,6 (1,2-2,2)*
	<i>5G</i>	0,541	0,513	0,423	0,139	0,8 (0,6-1,0)
<i>4G</i>	0,459	0,487	0,577	1,2 (0,9-1,6)		

Примечание: * - различия статистически значимы ($p < 0,05$), OR – относительный риск
95% ДИ - доверительный интервал

Учитывая выявленные закономерности, а именно, предиктивную роль гетерозиготного генотипа *F7:10976 GA* и гомозиготного генотипа *PAI-1:675 4G4G* в развитии осложненных форм гриппа, мы предприняли попытку оценить наличие взаимосвязи заявленных полиморфизмов генов с развитием геморрагических осложнений у пациенток с тяжелым течением гриппа А(Н1N1)pdm09 (ПОНРП, ДВС-синдром, гематомы малого таза и родовых путей, хроническая гематометра, внутрижелудочковые кровоизлияния у детей) (табл. 42).

Таблица 42 – Взаимосвязь носительства полиморфизмов *F7:10976 GA* и *PAI-1:675 4G4G* с развитием геморрагических осложнений при тяжелом течении гриппа

Полиморфизм генов		Тяжелый грипп		p	ОР (95%ДИ)
		С геморрагическим синдромом n=26	Без геморрагического синдрома n=59		
<i>F7:10976</i> <i>G>A</i>	<i>G/G</i>	15 (57,7%)	48 (81,4%)	0,043*	0,5 (0,2-0,9)
	<i>G/A</i>	11 (42,3%)	11 (18,6%)	0,043*	2,1 (1,1-3,8)
	<i>A/A</i>	0	0	-	-
	<i>G</i>	0,788	0,907	0,062	0,5 (0,3-0,9)
	<i>A</i>	0,212	0,093		1,8 (1,1-2,9)
<i>PAI-1:675</i> <i>5G>4G</i>	<i>5G / 5G</i>	2 (7,7%)	19 (32,2%)	0,032*	0,2 (0,06-0,9)
	<i>5G / 4G</i>	6 (23,1%)	25 (42,4%)	0,036*	0,5 (0,2-1,1)
	<i>4G / 4G</i>	18 (69,2%)	15 (25,4%)	0,000*	3,5 (1,7-7,2)
	<i>5G</i>	0,192	0,534	0,000*	0,3 (0,2-0,6)
	<i>4G</i>	0,808	0,466		3,2 (1,7-5,9)

Примечание: ОР – относительный риск, ДИ - доверительный интервал, * - различия статистически значимы ($p\chi^2 < 0,05$)

Установлено, что генотипы *F7:10976 GA* и *PAI-1:675 4G4G* действительно ассоциированы с развитием геморрагических осложнений при тяжелом гриппе ($p < 0,05$). Относительный риск развития геморрагических осложнений при тяжелом гриппе у носительниц генотипа *F7:10976 GA* составил 2,1, а в присутствии *PAI-1:675 4G4G* - 3,5.

3.6.2 Генетический полиморфизм *HLADRB1* специфичностей у беременных с гриппом A(H1N1)pdm09

Сравнительный анализ частот *DRB1*-специфичностей между заболевшими гриппом A(H1N1)pdm09 и здоровыми беременными женщинами, а также изучение полиморфизма в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции не выявил значимой разницы (табл. 44). Отмечена лишь некоторая тенденция в сторону накопления среди заболевших пациенток аллелей *DRB1* *04 (27,6% против 20,5% в контроле), *DRB1**01 (23,3 vs 18,2%), *DRB1**03 (19 vs 13,6%), *DRB1**09 (3,7 vs 0%) (табл. 43).

Таблица 43 - Частота аллелей гена *DRB1* у заболевших (по степени тяжести) и не заболевших гриппом беременных

Аллели	Контрольная группа, n=44	Основная группа, n=163	Основная группа по степени тяжести перенесенной инфекции		
			Легкое течение, n=30	Среднетяжелое течение, n=66	Тяжелое течение, n=67
	Абс. число (%), частота аллеля	Абс. число (%), частота аллеля	Абс. число (%), частота аллеля	Абс. число (%), частота аллеля	Абс. число (%), частота аллеля
1	2	3	4	5	6
*01	8 (18,2%) 0,09	38 (23,3%) 0,12	10 (33,3%) 0,17	16 (24,2%) 0,12	12 (17,9%) 0,09
*03	6 (13,6%) 0,07	31 (19,0%) 0,1	4(13,3%) 0,07	16 (24,2%) 0,12	11 (16,4%) 0,08
*04	9 (20,5%) 0,10	45 (27,6%) 0,14	6 (20,0%) 0,1	18 (27,3%) 0,14	21 (31,3%) 0,16
*06	0	1 (0,6%) 0,00	1 (3,3%) 0,02	0	0
*07	18 (40,9%) 0,20	45 (27,6%) 0,14	5 (16,7%) 0,09	17 (25,8%) 0,13	23 (34,3%) 0,17
*08	4 (9,1%) 0,05	10 (6,1%) 0,03	3 (10,0%) 0,05	3 (4,5%) 0,02	4 (6,0%) 0,03
*09	0	6 (3,7%) 0,02	1 (3,3%) 0,02	1 (1,5%) 0,01	4 (6,0%) 0,03
*10	0	6 (3,7%) 0,02	2 (6,7%) 0,04	3 (4,5%) 0,02	1 (1,5%) 0,01
*11	10 (22,7%) 0,11	36 (22,1%) 0,11	9 (30,0%) 0,15	16 (24,2%) 0,12	11 (16,4%) 0,08
*12	2 (4,5) 0,02	7 (4,3%) 0,02	1 (3,3) 0,02	3 (4,5%) 0,02	3 (4,5%) 0,02

Продолжение таблицы 43

1	2	3	4	5	6
*13	15 (34,1%) 0,17	42 (25,8%) 0,13	10 (33,3%) 0,17	15 (22,7%) 0,11	17 (25,4%) 0,13
*14	2 (4,5%) 0,02	11 (6,7%) 0,03	2 (6,7%) 0,04	4 (6,1%) 0,03	5 (7,5%) 0,04
*15	9 (20,5%) 0,11	39 (23,9%) 0,12	4 (13,3%) 0,07	19 (28,8%) 0,14	16 (23,9%) 0,12
*16	5 (11,4%) 0,06	9 (5,5%) 0,03	2 (6,7%) 0,04	1 (1,5%) 0,01	6 (9,0%) 0,04
Примечания: сравнения частот HLA -фенотипов всех групп имеют значения $p > 0,05$					

Носительство генотипа *DRB1*01*04* отмечено только у 9,1% здоровых резидентов при отсутствии такового среди беременных с гриппом ($p=0,001$, $OR=0,2$) (табл. 44). Аналогично этому протекторами выступили генотипы *DRB1*07*08* ($p=0,042$; $OR=0,3$), *DRB1*11*13* ($p=0,032$; $OR=0,6$) (табл. 47). И, напротив, генотипы *01*01**, *01*11*, **03*04**, **04*04*, **04*13*, **07*15*, **16*16* обнаружены только среди лиц с гриппом при их абсолютном отсутствии в группе сравнения (табл. 44).

Таблица 44 - Частоты *DRB1* генотипов HLA у заболевших и незаболевших гриппом беременных

Генотип <i>DRB1</i>	Заболевшие гриппом бе- ременные n=163 Абс., (%)	Незабо- левшие беремен- ные n=44 Абс., (%)	χ^2	p	OR (95% ДИ)
1	2	3	4	5	6
<i>*01*04</i>	0	4 (9,1%)	10,694	0,001*	0,2 (0,04;1,44)
<i>*01*01</i>	5 (3,1%)	0	0,388	0,533	-
<i>*01*07</i>	3 (1,8%)	2 (4,5%)	0,234	0,629	-
<i>*01*11</i>	9 (5,5%)	0	1,386	0,239	-
<i>*01*13</i>	3 (1,8%)	2 (4,5%)	0,234	0,629	-
<i>*01*15</i>	6 (3,7%)	1 (2,3%)	0,000	0,991	-
<i>*03*04</i>	4 (2,4%)	0	0,187	0,666	-

Продолжение таблицы 44

1	2	3	4	5	6
*03*07	5(3,1%)	2 (4,5%)	0,000	0,991	-
*04*04	5 (3,1%)	0	0,388	0,533	-
*04*07	7 (4,3%)	4(9,1%)	0,774	0,379	-
*04*13	9 (5,5%)	0	1,386	0,239	-
*07*08	1 (0,6%)	3 (6,8%)	4,145	0,042*	0,3 (0,05;1,71)
*07*15	10 (6,1%)	0	1,659	0,198	-
*11*13	6(3,7%)	6 (13,6%)	4,597	0,032*	0,6 (0,3;1,1)
*11*15	2(1,2%)	2(4,5%)	0,643	0,423	-
*12*13	0	2 (4,5%)	3,485	0,062	-
*13*15	6 (3,7%)	1 (2,3%)	0,000	0,991	-
*16*16	1(0,6%)	0	0,496	0,481	-

Примечания: ОР – относительный риск , 95% ДИ – 95% доверительный интервал, *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)

Анализ распространенности генотипов в зависимости от степени тяжести перенесенной инфекции показал, что генотип *DRB1*07*15* значимо чаще отмечен в группе с тяжелым течением гриппа ($p=0,025$) (табл. 45). Риск тяжелого течения гриппа при носительстве генотипа *DRB1*07*15* увеличивался в 2,1 раза (ОР=2,1; 95% ДИ 1,4; 3). Генотип **16*16* встречался только у одной едва не умершей женщины с тяжелым течением гриппа.

**Таблица 45 - Частоты HLA DRB1 генотипов у заболевших гриппом беременных
в зависимости от степени тяжести гриппа**

Генотип	Степень тяжести гриппа			1-2,3			2-1,3			3-1,2		
	Легкая n=30 Абс. (%)	Средняя n=66 Абс.(%)	Тяжелая n=67 Абс.(%)	χ^2	p	ОР 95% ДИ	χ^2	p	ОР 95% ДИ	χ^2	p	ОР 95% ДИ
*01*01	1 (3,3%)	1 (1,5%)	3 (4,5%)	0,243	0,622	-	0,236	0,627	-	0,169	0,681	-
*01*11	3 (10%)	3 (4,5%)	3 (4,5%)	0,557	0,455	-	0,01	0,920	-	0,019	0,889	-
*03*04	0	2 (3,0%)	2 (3%)	0,095	0,758	-	0,015	0,902	-	0,022	0,822	-
*04*13	0	6 (9,1%)	3 (4,5%)	1,047	0,306	-	1,681	0,195	-	0,019	0,889	-
*07*08	0	0	1 (1,5%)	0,669	0,413	-	0,038	0,846	-	0,033	0,856	-
*07*15	0	2 (3,0%)	8 (11,9%)	1,275	0,259	-	1,061	0,303	-	5,065*	0,025*	2,1 (1,4-3)
*11*13	1 (3,3%)	3 (4,5%)	2 (3%)	0,180	0,671	-	0,004	0,952	-	0,001	0,977	-
*16*16	0	0	1 (1,5%)	0,669	0,413	-	0,038	0,846	-	0,033	0,856	-

Примечания: 1-2,3 – сравнение частот генотипов *HLA DRB1* при легком со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа;
2-1,3 – сравнение частот генотипов *HLA DRB1* при среднетяжелом с легким и тяжелым течением гриппа;
3-1,2 – сравнение частот генотипов *HLA DRB1* при тяжелом с легким и среднетяжелым течением гриппа;
ОР – относительный риск, 95% ДИ – 95% доверительный интервал, *- различия статистически достоверны ($p\chi^2 < 0,05$)

При проведении совокупного анализа генов-кандидатов нарушений гемостаза и *HLA*-детерминант, комбинация генотипов *DRB1*07*15*, *PAI-1:675 4G/4G* и *F7:10976 G/A* выявлена только среди беременных с тяжелой формой гриппа - 4,5% (3/67). У 1 пациентки с крайне тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09 отмечено одновременное носительство генотипов *DRB1*16*16* и *PAI-1:675 4G/4G*. Сочетание *DRB1*01*01* с *PAI-1:675 4G/4G* у 3% (2/67) резидентов ассоциировалось с тяжелым течением гриппа.

Таким образом, гетерозиготное носительство мутантного аллеля *F2* обнаружено только среди заболевших гриппом A(H1N1)pdm2009 беременных. Встречаемость генотипа *F7:0976GA* в 2,9 раза больше у беременных, переболевших гриппом A(H1N1)pdm2009, по сравнению с не заболевшими гриппом. Носительство *F7:10976 G/A* увеличивает риск тяжелого гриппа в сравнении с неосложненными формами в 1,7 раза. При оценке частоты распространенности генотипов *PAI-1:675 5G>4G* в зависимости от клинического течения гриппа, установлено, что встречаемость мутантного генотипа в гомозиготном состоянии 4G/4G в группе с тяжелым гриппом была наибольшей по сравнению со среднетяжелым и легким течением. Выявленный генотип достоверно повышает риск развития тяжелого гриппа в сравнении со среднетяжелыми вариантами течения в 1,6 раза. Кроме того, нами доказано, что развитие геморрагических осложнений при тяжелом гриппе ассоциировано с носительством генотипов *F7:10976 GA* и *PAI-1:675 4G4G*.

Генотипы *HLA DRB1*, обнаруженные только у заболевших гриппом беременных, такие как **01*01*, **01*11*, **04*04*, **04*13*, **07*15*, являются возможными молекулярно-генетическими маркерами повышенной восприимчивости к вирусу гриппа, а вероятными протекторами - **01*04*, **07*08*, **11*13*. Носительство генотипа *DRB1*07*15* ассоциировано с осложненным течением гриппа.

Еще во второй половине прошлого века была сформулирована теория, согласно которой подверженность той или иной болезни обусловлена сочетанием в генотипе индивида определенных аллельных вариантов генов, формирующих неблагоприятный наследственный фон, реализующийся при взаимодействии с фак-

торами среды патологическим фенотипом [11]. Полученные нами данные показывают возможное влияние определенных генетических полиморфизмов на степень тяжести клинических форм гриппа, например, как носительство комбинации генотипов *F7: 0976G/A* и *PAI-1:675 4G/4G* с *HLADRB1*07*15, *16*16, *01*01* у беременных с тяжелым течением пандемического гриппа.

В соответствии с этим, расширение сведений о полиморфизме генов-кандидатов нарушений гемостаза и гена *HLA DRB1* у беременных при гриппе А(Н1N1)pdm2009 позволят прогнозировать тяжесть заболевания и возможные осложнения.

3.7 Прогнозирование течения гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных

3.7.1 Прогнозирование развития тяжелых форм у беременных

Клиническая картина гриппа у беременных может протекать менее типично, существенно варьировать, развиваться стремительно и сочетаться или маскироваться другими осложнениями беременности, что является причиной несвоевременного начала полноценного лечения и в конечном итоге - усугубления состояния и матери и плода [15, 34, 43, 50, 61, 68, 74, 85, 128, 129, 161, 175, 185, 226, 305, 336, 362, 365, 403, 411]. В этой связи актуальной остается проблема раннего прогнозирования развития тяжелых форм гриппа у беременных женщин с момента заболевания, когда клиническая картина гриппа только начала манифестировать, что дает возможность осуществления своевременных организационных и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на предотвращение осложнений.

Для построения модели прогноза использован метод бинарной логистической регрессии [93]. У 495 беременных женщин, из которых 394 пациентки с гриппом А(Н1N1)pdm09 (основная группа) и 101 женщина, которые в эпидемию 2009 года были беременными и не заболели гриппом А(Н1N1)pdm09 и ОРВИ (контрольная группа), рассматривали качественные признаки как потенциальные предикторы развития тяжелых форм гриппа: национальность, возраст, срок гестации на момент заражения гриппом, индекс массы тела (индекс Кетле кг/м²), факт

курения в анамнезе, инфекции, передающиеся половым путем в анамнезе, болезни органов дыхания, мочевыводящих путей, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринные заболевания, указание в анамнезе на профилактику гриппа. Изначально в модель включались указанные факторы индивидуально (изолированно друг от друга). Относительный вклад отдельных предикторов выражали величиной статистики Вальда. При этом значение каждого качественного фактора было перекодировано в систему «0» – «1». Выполнение условия обозначалось как «1», а отсутствие выполнения условия или ситуации воздействия фактора обозначалось как «0». В итоговую модель вошли значимые факторы (p Вальда $< 0,05$): срок гестации на момент заражения гриппом, индекс массы тела, сердечно-сосудистые заболевания, профилактические мероприятия (табл. 46). В качестве зависимой переменной выступил признак «тяжелое течение гриппа».

Вклад факторов, включенных в модель, составляет 91%, чувствительность способа 88%, специфичность 81%, положительная предсказуемая ценность 82%, точность 84%. Свободный член и коэффициент регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития тяжелых форм гриппа у беременных представлены в таблице 46. При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии итоговые потери составили 110,599, $\chi^2=38,67$ для 8 степеней свободы, при уровне значимости $p=0,0000057$, что свидетельствует о достаточно высокой достоверности данной математической модели.

Таблица 46 - Построение модели логистической регрессии для прогнозирования развития тяжелых форм гриппа у беременных

Шаг	Показатель	Оценка	95% ДИ	p	χ^2 Вальда	p-Вальда
1	В0	-3,0325	-5,3660; -0,6990	0,0111	6,5683	0,0103
2	срок гестации на момент заражения гриппом	0,0641	0,0206; 0,1075	0,0040	8,4752	0,0036
3	Индекс массы тела	0,0923	0,0342; 0,1504	0,0019	9,8137	0,0017
4	Сердечно-сосудистые заболевания	-0,9497	-1,8045; -0,0948	0,0296	4,8000	0,0284
5	Профилактические мероприятия	-0,9155	-1,5687; -0,2623	0,0062	7,6382	0,0057

Примечание: В0 – свободный член

Итоговое уравнение вероятности развития тяжелых форм гриппа у беременных

приняло вид:
$$p = \frac{1}{1 + e^{-(3,0325x + 0,0641x^2 + 0,0923y + 0,9497z + 0,9155a)}}$$
,

где p – вероятность развития тяжелых форм гриппа у беременных,

x – срок гестации на момент заболевания гриппом,

y – индекс массы тела в $\text{кг}/\text{м}^2$,

z – наличие/отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы (1/0),

a – наличие/отсутствие профилактических мероприятий (1/0),

e – математическая константа: численное значение $e = 2,7$.

При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность тяжелого течения гриппа. При значении $p < 0,5$ делают заключение о низком риске развития осложненных форм гриппа.

3.7.2 Прогнозирование развития тяжелого гриппа у беременных в зависимости от полиморфизма генов-кандидатов нарушений гемостаза

Для нахождения факторов прогноза возникновения тяжелой формы гриппа у беременных была проведена бинарная логистическая регрессия [93], оценивалось влияние следующих факторов: гомозиготные (нормальный и мутантный) и гетерозиготные варианты генов факторов протромбина $F2:20210G>A$, Лейден $F5:1691G>A$, проконвертина $F7:10976G>A$, фибринстабилизирующего фактора $F13:103G>T$, фибриногена $FGB:455G>A$, тромбоцитарного рецептора к коллагену $ITGA2:807 C>T$, тромбоцитарного рецептора фибриногена $ITGB3:1565 T>C$, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа $PAI-1:675 5G>4G$. Прогностическая модель разработана на группе, состоявшей из 207 беременных: 163 пациентки с гриппом А(Н1N1)рdm09 и 44 женщины, которые в эпидемию 2009 года были беременными и не заболели гриппом А(Н1N1)рdm09 и ОРВИ.

Вклад факторов, включенных в модель, составляет 75%, причем положительная предсказывающая ценность 88%. Свободный член и коэффициент регрессии

в многофакторной модели прогнозирования развития тяжелых форм гриппа у беременных представлены в таблице 47.

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии итоговые потери составили 186,535, $\chi^2=21,64$ для 3 степеней свободы, при уровне значимости $p=0,0000777$, что свидетельствует о достаточно высокой достоверности данной математической модели.

Таблица 47 - Свободный член и коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития тяжелых форм гриппа у беременных в зависимости от различных факторов

Шаг	Показатель	Оценка	95% ДИ	p	χ^2 Вальда	p-Вальда
1	B_0	-0,9792	-1,3250; -0,6335	0,0000	31,0619	0,0000
2	Генотип <i>PAI-1:675 4G4G</i>	0,5472	0,0309; 1,0634	0,0378	4,3511	0,03699
3	Генотип <i>F7:10976 GA</i>	1,2555	0,5655; 1,9454	0,0004	12,8242	0,0003

Примечание: B_0 – свободный член, генотип *PAI-1:675 4G4G* – при наличии указанного генотипа равно 1, *F7:10976 GA* - при наличии указанного генотипа равно 1

Итоговое уравнения вероятности развития тяжелых форм гриппа у беременных приняло вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,9792 + 0,5472x + 1,2555y)}},$$

где p – вероятность развития тяжелых форм гриппа у беременных,

x – наличие /отсутствие генотипа *PAI-1:675 4G4G* (1/0),

y – наличие /отсутствие генотипа *F7:10976 GA* (1/0).

При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность тяжелого течения гриппа. При значении $p < 0,5$ делают заключение о низком риске развития осложненных форм гриппа.

3.7.3 Прогнозирование развития тяжелого и среднетяжелого гриппа у беременных в зависимости от полиморфизма гена *HLA DRB1*

Данные молекулярно-генетического типирования гена *DRB1* главного комплекса тканевой совместимости больных продемонстрировали вклад различных генотипов в развитие тяжелых форм гриппа A(H1N1)pdm2009 у беременных. Для нахождения факторов прогноза возникновения тяжелой и средней степени тяжести форм гриппа у беременных была проведена бинарная логистическая регрессия [93], оценивалось влияние наиболее часто встречающихся аллелей гена *HLA DRB1*: 01, 03, 04, 07, 08, 11, 13,15.

Анализ носительства 14 групп аллелей гена *HLA DRB1* был выполнен у 207 беременных и 44 женщин, которые в эпидемию 2009 года были беременными и не заболели гриппом A(H1N1)pdm09 и ОРВИ.

В модель включались аллели, встречающиеся в обследуемой когорте, не менее чем у 10% обследованных.

Вклад факторов, включенных в модель, составляет 89%, причем положительная предсказующая ценность 79%. Свободный член и коэффициент регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития тяжелых форм гриппа у беременных представлены в таблице 48.

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии итоговые потери составили 164,2968, $\chi^2=94,14$ для 8 степеней свободы, при уровне значимости $p=0,0000000$, что свидетельствует о достаточно высокой достоверности данной математической модели.

Таблица 48 - Свободный член и коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития тяжелого и среднетяжелого гриппа у беременных

Шаг	Показатель	Оценка	95% ДИ	p	χ^2 Вальда	p-Вальда
1	B0	-1,7424	-2,2685; -1,2162	0,0000	42,4766	0,0000
2	01*	0,954	0,2238; 1,6843	0,0106	6,6101	0,0101
3	03*	2,0419	1,1541; 2,9298	0,0000	20,4845	0,0000
4	04*	1,8889	1,1468; 2,6311	0,0000	25,0898	0,0000
5	07*	1,1919	0,5493; 1,8346	0,0003	13,3236	0,0002
6	08*	1,3454	0,2115; 2,4793	0,0202	5,4527	0,0195
7	11*	1,3867	0,6641; 2,1092	0,0002	14,2662	0,0001
8	15*	2,03	1,274; 2,7861	0,0000	27,925	0,0000

Примечание: B0 – свободный член, при наличии соответствующего аллеля *HLA DRB1* равно 1

Итоговое уравнения вероятности развития тяжелой и средней степени тяжести форм гриппа у беременных приняло вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1,7424 + 0,954x + 2,0419y + 1,8889z + 1,1919a + 1,3454b + 1,3867c + 2,03d)}} ,$$

где p – вероятность развития тяжелых форм гриппа у беременных,

x – при наличии *HLADRBI*01* равно 1,

y – при наличии *HLADRBI*03* равно 1,

z - при наличии *HLADRBI*04* равно 1,

a - при наличии *HLADRBI*07* равно 1,

b - при наличии *HLADRBI*08* равно 1,

c - при наличии *HLADRBI*11* равно 1,

d – при наличии *HLADRBI*15* равно 1.

При значении $p > 0,5$ прогнозируют высокую вероятность тяжелого течения гриппа. При значении $p < 0,5$ делают заключение о низком риске развития осложненных форм гриппа.

Клинический пример № 2

Пациентка А., 23 лет, история родов № 1915, жительница села К. Забайкальского края, повторнобеременная, первородящая. Заболела 30.10.09 года: повышение температуры с 37,5 до 38,1 С°, беспокоил сухой кашель, легкий насморк. Вызвала бригаду скорой медицинской помощи, госпитализирована в ЦРБ. Из анамнеза: профилактика гриппа (вакцинация и химиопрофилактика) в доэпидемический период и во время эпидемии не проводилась. Назначена противовирусная терапия: виферон 500 тыс Ед 2 р. в сутки. 3 ноября 2009 г. в связи с обострением генитального герпеса на оперативное родоразрешение переведена в отделение патологии беременности Краевого перинатального центра с диагнозом: Беременность 37-38 недель. ОАА. Хроническая ПН, компенсированная форма. Хронический генитальный герпес, обострение. Грипп легкой степени тяжести. На 2-е сутки от поступления усилился непродуктивный кашель, появилась одышка. Осмотрена терапевтом: состояние тяжелое, кожа чистая, отмечаются отеки голеней, склеры инъецированы, одышка в покое ЧДД 30-38 в мин., усиливающаяся при незначительной физической нагрузке до 42 в мин., участие вспомогательной мускулатуры, перкуторно притупление звука в подлопаточных областях, уменьшение экскурсии с обеих сторон до 2 см, дыхание ослабленное над всеми легочными полями, больше справа, мелкопузырчатые хрипы, крепитация по всем легочным полям, SpO₂ 88 %, пульс слабого наполнения и напряжения 120 уд в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 120, АД 90 и 60 мм.рт.ст. Язык обложен желтым налетом, слизистая зева умеренно гиперемирована. Живот увеличен за счет беременной матки, безболезненный, печень по краю реберной дуги. Поколачивание по costo-verteбральным углам немного болезненное слева. Выставлен диагноз: вирусно-бактериальная двусторонняя (тотальная) пневмония, ДН II. Инфекционно-токсический шок I ст. Острый ринофарингит, гестационный пиелонефрит в стадии латентного воспаления. АКО 1ст (ИМТ 30,7кг/м²). На рентгенограмме органов грудной клетки: грудная клетка обычной формы. В легких на фоне обогащенного легочного рисунка прослеживаются множественные очаговые тени, пневмоническая инфильтрация с образованием крупнофокусных теней. Корни

расширены, мало структурные. Тень сердца расширена за счет правых отделов, дуги левого желудочка. Заключение: двухсторонняя очагово-сливная пневмония. В общем анализе крови Hb 112 г/л, Ht 36 %, эритроциты $3,76 \times 10^{12}$, лейкоциты $7,1 \times 10^9$, формула: П - 14, С/Я - 76, Л - 8, М - 2, тромбоциты 263×10^9 , СОЭ 23мм. В биохимическом анализе – общий белок 54,2 г/л. В общем анализе мочи: уд. вес 1010, лейкоциты - 6-8, белок 0,2-0,3 г/л, большое количество эпителия, м/ф ++, в посеве мочи *Enterococcus faecium* 5×10^6 /л, чувствительный только к ванкомицину. При исследовании назофарингеальных мазков методом ПЦР подтвержден грипп А(H1N1)pdm09. Женщина переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии, подключена кислородная поддержка через назальные канюли, продолжена противовирусная (озельтамивир 0,075 x 2 р., циклоферон 150 мг x 2 р., виферон 500000 ЕД x 2 р.), антибактериальная терапия (кларитромицин 1,2 г x 3 р., цефуроксим 0,75 x 3 р.), местная санация влагалища + ацикловир, симптоматическая, дезинтоксикационная терапия. Консилиумом врачей решено при вступлении женщины в роды оперативное родоразрешение путем кесарева сечения, учитывая обострение генитального герпеса.

06.11.09 состояние женщины остаётся тяжелым, появились признаки ухудшения состояния плода (КТГ - тахикардия до 165-170 уд в мин, монотонный базальный ритм). Проведен консилиум: решено родоразрешить женщину операцией кесарева сечения под спинномозговой анестезией. 06.11.09 в 11:44 родоразрешена операцией кесарева сечения. Родился мальчик, вес 3250 г, рост 50 см, 7-7 баллов по Апгар. Околоплодные воды зеленые, прозрачные, плацента толщиной 4 см с петрификатами, с гиалинозом, оболочки зеленые. Подключена респираторная поддержка на аппарате Fabius в режиме СРАР с ПДКВ 3 мм, FiO₂ 70%, достигнута сатурация SpO₂ 93-95%. После родоразрешения состояние больной оставалось тяжёлым, сохранялась одышка (ЧДД до 32-34 в минуту), субфебрильная лихорадка. Перкуторно мозаичное притупление звука по всем лёгочным полям, дыхание ослабленное с участками бронхиального, рассеянные влажные разнокалиберные хрипы в меж- и подлопаточных областях, по передней поверхности грудной клетки. Гемодинамика стабильная на цифрах ЧСС 100-110 в мин., АД 110/70 и 130/80

мм.рт.ст., диурез достаточный, по дренажу серозно-геморрагическое отделяемое. На продолжающейся аппаратной респираторной поддержке с ПДКВ 3-4 до 6 мм, FiO₂ 70%, SpO₂ 90-92%, наблюдались попытки снять кислородную лицевую маску, при этом в течении 2 - 3 минут десатурация до 79-64 %.

Сразу после операции заменена антибактериальная терапия на меронем до 6 гр/сут., продолжена трехкомпонентная противовирусная терапия. Дважды вводился транексам по 500 мг в/в, утеротоническая терапия - окситоцин 5 Ед x 2 раза в/м, бронхолитическая - беродуалом по 1 мл ч/з небулайзер, амброксол по 1 т. x 3 р. в день, антигипоксическая - актовегин 400 мг в/в, обезболивание - трамадол, нутрициальная поддержка - нутриком. В общем анализе крови 07.11.09 - лейкоцитоз до 15×10^9 /л, палочкоядерных лейкоцитов до 4 в п/зр, гипопроотеинемия до 44,6 г/л, повышение креатинина до 116,0 мкмоль/л, СКФ по Кокрофту 83,1 мл/мин., общий анализ мочи, коагулограмма, параметры газового состава крови - в пределах нормы.

09.11.09 г. проведена контрольная рентгенография органов грудной клетки: динамика отрицательная, с обеих сторон, преимущественно в прикорневой зоне, определяется полисегментарная инфильтрация, прослеживается воздушная бронхограмма, корни расширенные, полнокровные. Контурные средостения не дифференцируются, в плевральных полостях умеренное количество свободной жидкости. Учитывая эти данные, 09.11.09 к лечению добавлен азитромицин 250 мг/сут.

10.11.09 проведен консилиум, выставлен диагноз: Пандемический грипп А (H1N1), тяжелое течение. Двухсторонняя вирусная бактериальная пневмония тяжелой степени. Респираторный дистресс-синдром взрослых, ДН III. Анемия сложного генеза легкой степени. Гестационный пиелонефрит, неактивная фаза. Генитальный герпес, ЦМВ, ВПГ, латентное течение. 06.11.09 - лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Дренаж брюшной полости. Оптимизирована антибактериальная терапия: меронем уменьшен до 3 г/сут, азитромицин заменен на ванкомицин 3 г/сут, противовирусная терапия - тамифлю до 150 мг/сут. К лечению добавлен дексаметазон 24 мг/сут, продолжена аппаратная кислородная поддержка с постоянным мониторингом.

ным контролем витальных функций, начато ультрафиолетовое облучение крови, антигипоксическая терапия актовегином и реамберином, гептрал 400 мг в/в, продолжена седация дормикумом. Объем инфузии 1000 мл/сут, массаж грудной клетки, полоскание ротоглотки 2 % раствором соды.

11.11.09 осмотрена неврологом, выставлен диагноз: Энцефалопатия сложного генеза. Состояние пациентки оставалось без динамики. Рентгенологический контроль от 11.11.09 без динамики. Проведен повторный консилиум в прежнем составе, решено увеличить суточную дозу дексаметазона до 48 мг и начать низкомолекулярные гепарины - клексан 80 мг/сут.

12.11.09 на рентгенограммах стала отмечаться тенденция к слиянию теней. Субъективно отмечалось улучшение, больная стала самостоятельно присаживаться в кровати, кушать, SpO₂ на аппаратной кислородной поддержке до 94 - 95%, немного уменьшилась одышка (ЧДД до 28-31 в мин.). Клинически и лабораторно выражен симптом рабдомиолиза: повышение ЛДГ до 1698 ммоль/л, колебания креатинина до 141 ммоль/л, КФК 200,1 ед/л (N 24-170 ед/л); анемия 98 - 100 г/л; лейкоцитоз 12 x 10⁹/л с содержанием палочкоядерных лейкоцитов до 6, СОЭ 35 мм; протеинурия до 0,5 - 1 г/л; гипопроteinемия 40,9-49 г/л, увеличение Д-димеров до 4 нг/мл, метаболический ацидоз, респираторный алкалоз, потеря белка с мокротой 9,6 г/л. На рентгенограммах от 14.11.09 уменьшилась интенсивность инфильтрации, на этом фоне - несколько округлых полостей, деструкция с небольшим количеством жидкости до 1,5 см справа, сохраняется диффузное обогащение легочного рисунка, малоструктурность, расширение корней. Рекомендована компьютерная томография легких. На кислородной поддержке SpO₂ 97 %, при снятии маски - снижение SpO₂ до 70-74 через 5-10 мин.

16.11.09 состояние больной улучшилось, стала лучше удерживать сатурацию, переведена на назальные канюли, лабораторно - тенденция к нормализации показателей. Решением консилиума для дальнейшего лечения и наблюдения женщина переведена в отделение пульмонологии. В пульмонологическом отделении была продолжена кислородная поддержка через назальные канюли, антибактериальная и бронхолитическая терапия, физиолечение, при котором удалось до-

биться регресса абсцедирования пневмонии с исходом в фиброз. Через 3 недели женщина выписана. Ребенок 18.11.09 переведен в ККДБ № 1 с диагнозом: Натальная травма шейного отдела позвоночника, церебральная ишемия II, где проведен второй этап реабилитации, после чего выписан домой.

В данном случае продемонстрирован пример тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у пациентки на фоне беременности 37 недель, сопутствующего АКО 1 степени, отсутствии профилактических мероприятий до и во время беременности.

Рассчитана вероятность развития тяжелых форм гриппа по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + 2,7^{-(3,0325 + 0,064 \cdot 37 + 0,092 \cdot 30,7 - 0,9497 \cdot 0)}} = 0,78, \text{ прогнозируется высокая вероятность тяжелого течения гриппа.}$$

Вероятность тяжелого течения гриппа.

Молекулярно-генетическое исследование генов генов-кандидатов нарушений гемостаза выявило, что пациентка являлась носителем следующих полиморфизмов: гетерозиготного генотипа *F7:10976 GA*, мутантного генотипа *PAI-1:675 4G4G* и генотипа *HLADRB1*07*15*.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,9792 + 0,5472 \cdot 1,2555)}} = 0,69, \text{ прогнозируется высокая вероятность тяжелого течения гриппа.}$$

Вероятность тяжелого течения гриппа.

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(1,7424 + 1,1919 \cdot 2,03d)}} = 0,81, \text{ прогнозируется высокая вероятность тяжелого течения гриппа.}$$

Вероятность тяжелого течения гриппа.

Следовательно, построенные модели продемонстрировали свою эффективность на конкретном клиническом наблюдении.

Полученные уравнения бинарной логистической регрессии могут быть рекомендованы для стратификации индивидуального риска и доклинического прогнозирования течения гриппа, что послужит основой для определения объема и вида мер профилактики в эпидемический период.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Пандемия гриппа А(Н1N1)pdm09 и ее неблагоприятные исходы явились катализатором анализа и коррекции организационных и терапевтических мероприятий, направленных на своевременную диагностику и терапию гриппа и его осложнений при беременности [15, 42, 43, 50, 81, 121, 123, 149, 154, 176, 192].

Грипп, циркулировавший с высокой частотой в 2009–2010 гг., относится к типу А(Н1N1) Калифорния /07/2009 (А(Н1N1)pdm09) и характеризуется более высокой контагиозностью, чем сезонный вариант гриппа. Коэффициент инфицирования оценивался в пределах 22–33 %, тогда как сезонного гриппа – 5–15%. По данным федерального центра, пандемия гриппа поразила население России в 1,6 раза больше (8,3%), чем сезонный грипп 2008 г. (5,2 %) [120, 123]. Во всем мире большинство случаев гриппа А(Н1N1)pdm09 приходилось на подростков, молодых взрослых и беременных женщин. В ряде современных публикаций показано, что у многих беременных наблюдалось типичное течение неосложненного гриппа, но в ряде случаев отмечалось заболевание тяжелой степени с частым развитием пневмонии и явлениями острой дыхательной недостаточности [16, 88, 156, 286, 393]. Риск тяжелого течения пандемического гриппа среди беременных варьировал: есть сведения, которые свидетельствуют о сниженной вероятности осложненного течения в данной категории лиц [397, 409, 410], другие доказывают обратное [411, 238]. В то же время относительный риск госпитализации беременных по поводу пандемического гриппа по сравнению с женщинами репродуктивного возраста и остальной популяцией возрастал в 4,3–7,2 раза [302, 305, 411]. В случае госпитализации ряд исследователей указывают на повышенную потребность в интенсивной терапии и реанимационных мероприятиях среди беременных женщин (ОР 3,6–7,4) [238, 273, 305, 379, 236], другие, напротив, на снижение необходимости помещения их в палаты интенсивной терапии (ОР 0,4–0,7) [315, 397]. Варьируют сведения по риску смерти от гриппа А(Н1N1)pdm09: одни исследования указывают на его повышение (ОР 10,2) [379], другие на сниженную вероятность (ОР 0,3–0,8) [409, 410], третьи - на отсутствие (ОР 1,07–1,4) [273, 277, 305, 359,

397]. Широкая циркуляция вирусов среди населения и разноречивый характер данных о риске тяжелого течения, развития осложнений и летальных исходов, а также влиянии данной группы заболеваний на течение и исход беременности у человека определяют актуальность дальнейшего изучения этой инфекции в патологии беременности, плода и новорожденного.

Начало эпидемического подъема гриппа в России зарегистрировано в октябре 2009 года. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрировались на стартовых территориях распространения пандэпидемии, то есть в регионах страны, которые стали «географическими воротами заноса инфекции» в Россию, к одним из которых был отнесен Забайкальский край [146, 151]. С первых дней эпидемии в крае стало очевидно, что наиболее приоритетной группой риска по заболеваемости и тяжелому течению гриппа A(H1N1)pdm2009 являются беременные женщины [14].

Нами проведено когортное проспективное и ретроспективное исследование для анализа факторов риска, особенностей клинического течения, акушерских и перинатальных исходов у 394 беременных при гриппе A(H1N1)pdm09. В группу контроля включена 101 не заболевшая пандемическим гриппом и ОРВИ женщина, состоявшая в то же время на диспансерном учете, сопоставимая по паритету и возрасту.

Возраст беременных варьировал от 15 до 43 лет. Пик заболеваемости независимо от степени тяжести вирусной инфекции пришелся на возрастные категории 20-24 и 25-29 лет без значимой разницы с незаболевшими женщинами. Примечательно, что в группе с тяжелым течением гриппа почти пятая часть (19,3%) беременных были моложе 20 лет, что значимо превышало количество таковых в остальных группах. А вот доля беременных в возрасте от 30 до 35 лет оказалась самой немногочисленной среди женщин с осложненным течением гриппа по сравнению с остальными группами [14]. Практически во всех сообщениях большинство случаев заболевания пандемическим гриппом A(H1N1)pdm09 приходилось на людей моложе 50 лет, причем наиболее высокая заболеваемость пандемическим гриппом была отмечена в возрастной категории от 10 до 19 лет, а низкий

уровень инфицирования зарегистрирован у населения старше 65 лет [44, 73, 123, 233, 302]. В отличие от предыдущих эпидемических сезонов, когда наибольшее число тяжелых случаев гриппа регистрировалось у детей до 5 лет и лиц старше 65 лет, особенностью эпидемии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1/09, были высокая заболеваемость и смертность среди лиц молодого и среднего возраста. Полагают, что антигены вирусов гриппа, циркулировавшие ранее 1950 года сходны с антигенами гриппа А(Н1N1)pdm09 [212]. Исследования, проведенные Manicassamy В. и соавт. (2010) на мышах, доказывают, что антитела вырабатываемые на вирус гриппа 1918 года полностью защищают от вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 [380]. Такая особенность объясняется тем, что благодаря повсеместному распространению вирусов гриппа происходит ранняя встреча с вирусом каждого человека, и к последующим встречам у людей сохраняется следовой иммунитет, хотя и не такой прочный. Благодаря частичному перекрестному иммунитету ни одна, даже самая жестокая пандемия гриппа, в современную эпоху не поражает всех людей и не сопровождается катастрофической летальностью по типу пресловутой «испанки» [44, 45].

Еще Frensis Т. (1950) обнаружил антитела к вирусу свиного гриппа (гемагглютиниру Hsw) у пожилых людей. В сыворотках крови людей, обследованных в 1977 г., антитела к гемагглютиниру Hsw обнаруживались у людей старше 50 лет, то есть у тех лиц, которые могли быть инфицированы в прошлом (20-50 лет назад), когда эти вирусы находились в циркуляции [44]. В результате статистического анализа более 30 исследований по изучению антител к Hsw выявлено, что 74% людей старше 50 лет и 80% людей старше 60 лет имели антитела к свиному гриппу в титре 1:20 и выше. Защитные антитела в титре 1:40 имели 55% лиц старше 50 и 65% людей старше 60. В период между 1947 и 1957 годами среди населения циркулировал вирус гриппа с антигенной формулой Н1N1. Затем появился новый вирус с антигенной формулой Н2N2, а вирус Н1N1 перестал циркулировать. Через 20 лет этот вирус «возвратился» и вызвал умеренную эпидемию. Гриппом болели почти исключительно лица моложе 20 лет, то есть родившиеся после того, как вирус Н1N1 вышел из циркуляции [44]. Таким образом, иммуни-

тет, выработанный 20-30 лет назад, предохраняет от заражения данным серотипом вируса гриппа.

Кроме того, дополнительным фоном неблагоприятного течения гриппа является сама ювенильная беременность, поскольку это серьезное испытание, протекающее в условиях функциональной незрелости организма и неадекватности адаптационных механизмов [18, 91, 190, 191].

Известно, что риск развития тяжелых осложнений гриппа увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации [231, 238, 320, 408]. Среди госпитализированных больных 7-10% составляли беременные женщины во II и III триместре с тяжелой клинической картиной гриппа [231, 238, 320, 408]. В обзорном сообщении Ortiz J.R. et al. (2011) отмечено, что число госпитализированных беременных с респираторными гриппоподобными заболеваниями увеличивается исходя из срока беременности (1,4% во втором триместре и 4,7% в третьем триместре) [353]. В эпидемический сезон 2009—2010 гг. в г. Москве осложнение гриппа A(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 [74]. Нами, аналогично, обнаружена прямая положительная связь между сроком гестации и степенью тяжести манифестировавшего гриппа, так в первом триместре значительно преобладали легкие формы гриппа ($p=0,001$), во 2 триместре - среднетяжелая степень гриппа ($p=0,047$), в III триместре было характерно развитие осложненного течения гриппа ($p=0,012$). Анализируя предикторы осложненного гриппа у едва не умерших женщин, шанс заболеть тяжелым гриппом во втором и третьем триместре по сравнению с первым возрастал в 13,6-17 раз, а вероятность неосложненного гриппа в эти же сроки в 11,5 и 8,3 раза [14, 101, 130]. Повышенная заболеваемость гриппом беременных, находящихся в III триместре гестации, обусловлена прогрессированием в динамике беременности степени выраженности анатомо-функциональных изменений в органах респираторной системы и кровообращения: повышением минутного объема дыхания на 50%, увеличением альвеолярной вентиляции на 70%, большими потребностями в кислороде, увеличением массы тела, повышенным базальным ме-

табололизмом. Более того высокое стояние диафрагмы, гиперактивность бронхиальных мышц, избыточная васкуляризация и отёк слизистой верхних дыхательных путей, легочная вазоконстрикция, снижение коллоидно-онкотического давления способствуют развитию тяжелых респираторных осложнений на фоне вирусной инфекции [4, 6, 173, 266]. Среди факторов, способствующих развитию иммуносупрессии беременных, можно отметить повышение уровня прогестерона, бета2-микроглобулина, альфа-фетопротеина, изменение общего гормонального фона [6].

Современная концепция развития так называемого «синдрома беременных при гриппе», объясняющая осложненный характер течения гриппа у данной категории лиц 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 вирусспецифических белков вирусов с высоким уровнем патогенности [65, 338, 383, 399]. У вирусов гриппа H5N1 и A(H1N1)pdm09 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 [65, 262]. Это приводит к острой иммуносупрессии при гриппе у беременных женщин, вызванной взаимодействием эндогенных ретровирусов плаценты, экспрессия которых специфична в норме для плаценты, и экзогенных вирусов гриппа, использующих идентичный механизм иммуносупрессии [338].

Ретроспективный анализ условий и образа жизни, включая социальное и семейное положение беременных исследуемых групп, выявил некоторые особенности. Оказалось, что половина пациенток из группы тяжелого течения гриппа являлись домохозяйками (52,8%), в группе с легким течением гриппа (36,8%) и незаболевших беременных (26,7%) их было значительно меньше. При этом боль-

шинство домохозяек заразились гриппом в общественных местах [14]. Вероятно, большой процент заражения женщин в общественных местах связан с несоблюдением мер ограничений среди заболевших беременных. Напротив, работающих женщин оказалось больше всего среди незаболевших пациенток (67,3%), в отличие от группы с тяжелым гриппом, где их было всего 40%. Т.е. неорганизованные беременные в 3 раза чаще подвержены тяжелому течению гриппа (ОШ 3), и, напротив, шанс избежать его в 3 раза выше у работающих женщин (ОШ 3,1). Данный факт можно объяснить тем, что в период эпидемии в организованных коллективах проводились мероприятия по снижению заболеваемости ОРВИ (ношение лицевых масок, разъяснительная работа о симптомах гриппа и его профилактике, введение карантина). Кроме того, известно, что наиболее эффективным и научно обоснованным методом профилактики гриппа остается вакцинация. В 2009 г., по данным формы федерального государственного статистического наблюдения № 5 «Сведения о профилактических прививках», привито против гриппа 295001 человек, что составило 26,4 % от численности населения края. Основную долю заболевших людей (85,1 %) высокопатогенным гриппом составили непривитые против гриппа сезонной вакциной [198]. Несмотря на то, что ни одна беременная женщина, вошедшая в исследование, не была привита от сезонного гриппа, вакцинация коснулась в основном организованных коллективов, поэтому не исключается наличие коллективного иммунитета среди служащих.

Анализ вредных привычек показал, что 60,7% пациенток с тяжелым течением гриппа имели пристрастие к курению в отличие от остальных групп, где их количество было значимо меньше ($p < 0,001$). Табачный дым потенцирует повреждающему действию гриппа на респираторный тракт, подавляя двигательную активность эпителия, мукоцилиарный клиренс, функцию макрофагов и Т-лимфоцитов, способствуя еще большему размножению вирусных частиц [391, 392]. Вместе с тем, известно, что тяжесть заболевания зависит от количества вируса в секрете дыхательных путей [96]. Помимо этого, согласно исследованиям Котиковой И.В. (2009) у курящих беременных женщин, по сравнению с некурящими, достоверно снижены показатели функции внешнего дыхания, характери-

зующие бронхиальную проходимость средних и мелких бронхов, пиковой объемной скорости выдоха [84]. При анализе предикторов тяжелого гриппа у едва не умерших женщин, нами показано, что курящие беременные подвергаются риску осложнений последнего в 3 раза больше, чем не курящие [16].

Изучение типов конституции женщин выявило, что среди заболевших гриппом пациенток средние значения индекса массы тела распределились в порядке возрастания прямо пропорционально тяжести гриппа [16], так у пациенток с легким течением гриппа А (H1N1)pdm09 ИМТ был равен 22,7 [95% ДИ: 21,6; 23,8] кг/м², со среднетяжелым течением гриппа 24,4 [95% ДИ: 23,6; 25,2] и с тяжелым течением гриппа - 26,1 [95% ДИ: 25; 27,3] кг/м². При этом, беременные, заболевшие вирус-ассоциированными пневмониями (45%) значительно чаще имели избыточную массу тела и ожирение, чем в группах с легким (17,1%), среднетяжелым гриппом (32,1%) и незаболевшими беременными (26,7%). Более того выявлено, что каждая вторая женщина, едва не погибшая от пневмонии, ассоциированной с гриппом А(H1N1)09 имела ИМТ>25, чем в группе с неосложненным гриппом 31% (ОШ 2,2) и 27% (ОШ 2,7) – в третьей группе. Исходя из вышеизложенного, высокий индекс массы тела (ИМТ>25) увеличивает вероятность тяжелого гриппа в 2 раза. Ожирение не считалось фактором риска ни во время прошлых пандемий, ни во время сезонного гриппа [44]. Хотя, как известно, ожирение, способствующее альвеолярной гиповентиляции, увеличивает риск развития пневмонии [349]. Развитие гиповентиляции при ожирении объясняют нарушением функции альвеолоцитов, участвующих в утилизации триглицеридов, уменьшением экскурсии грудной клетки [2]. В сравнительном исследовании случаев госпитализации и смерти при гриппе А(H1N1)pdm09 в апреле и июле 2009 гг. в США Morgan O.W. et al. (2010) показали, что в группе лиц старше 20 лет наличие морбидного ожирения (индекс массы тела ≥ 40 кг/м²) увеличивает риск госпитализации в 4,7-4,9 раза, а риск смерти – в 7,6 раза [336]. Nahslik T. et al. (2010) сообщили, что во французской популяции шансы госпитализации в отделение интенсивной терапии при гриппе А(H1N1)pdm09 и ожирении повышаются в 3,8 раза, а риск смерти – в 3,6 раза [273]. Более того, ожирение при этой форме

гриппа по данным отечественных авторов [44] имело место у четверти госпитализированных взрослых пациентов, в США в 31,2% наблюдений, в Колумбии – в 58,3%, Эквадоре – в 55,3%, в Мексике – в 36,2%, в Аргентине – в 17,2% [189]. Анализ 33 случаев смерти пациентов от гриппа А(Н1N1)pdm09 в октябре-ноябре 2009 г. в Забайкальском крае, выявил что наиболее значимым фактором риска смертельного исхода оказалось ожирение, которое регистрировалось у 2/3 умерших [95]. В настоящее время жировая ткань рассматривается как орган иммунной системы, поскольку ожирение протекает с инфильтрацией жировой ткани лейкоцитами и макрофагами, повышенной секрецией воспалительных цитокинов и хемокинов. К тому же, исследование Osterlund P. и соавт. (2010) продемонстрировало, что вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 может размножаться в макрофагах человека, способствуя тем самым неадекватному специфическому иммунному ответу [358]. В развитии воспалительной реакции также имеют значение свободные жирные кислоты, уровень которых при ожирении повышается в результате активации процесса липолиза в адипоцитах. Свободные жирные кислоты являются субстратами ПОЛ, накапливаются при ожирении в больших количествах во всех тканях организма, в том числе и в легких. Избыточно образующиеся продукты ПОЛ оказывают повреждающее действие на мембраны клеток и их компоненты, являются дополнительными факторами, участвующими в повышении проницаемости сосудов и в гибели клеток при вирусной инфекции [196].

При изучении соматической патологии обнаружена взаимосвязь между тяжестью течения гриппа и заболеваниями дыхательной и сердечнососудистой систем [14, 16, 79, 124]. Заболевания органов дыхания достоверно чаще отмечены в группе с осложненным гриппом (22,9%) в сравнении с незаболевшими (4,9%) и пациентками с легким течением (7,9%). Следует отметить, что среди у женщин «near miss» с тяжелым гриппом в 2,4 раза (ОШ 2,4) чаще встречалась фоновая патология бронхолегочной системы, чем у беременных с неосложненным гриппом. Аналогично этому частота сердечно-сосудистых заболеваний значительно преобладала в группе с тяжелым гриппом по сравнению с таковой в остальных группах. Логистический регрессионный анализ, проведенный нами, также отнес наличие сер-

дечнососудистых заболеваний у беременных к независимым предикторам, влияющим на тяжесть течения гриппа [172]. Pierce M. et al. (2011) [385] описали исходы беременности 272 женщин, госпитализированных в Великобритании во время второй пандемической волны с подтвержденным гриппом A(H1N1)pdm09. В структуре выявленной патологии у 14% женщин была бронхиальная астма и у 20% - другие сопутствующие заболевания. По данным ежегодных отчетов Канады по госпитализации беременных с респираторными заболеваниями, было показано, что за 1994 – 2000 годы около 300 случаев в год были связаны с лабораторно подтвержденным гриппом, 140 из которых приходилось на женщин с сопутствующей акушерской патологией [406]. При этом частота госпитализации таких случаев составляла 150:100 000 всех беременных женщин в год. Наиболее важным фактором риска, приводящим к госпитализации беременных, больных гриппом, являлось обострение существовавшей ранее бронхиальной астмы, которая регистрируется приблизительно с частотой 450 случаев на 100 000 беременных [406]. В ряде работ также упоминается о соматических заболеваниях женщин, которые значительно осложняют течение гриппа у беременных: бронхиальная астма, ожирение или сахарный диабет увеличивают частоту госпитализации в 3-10 раз по сравнению с небеременными женщинами контрольных групп наблюдения [204, 279, 339]. Вирус гриппа, поражая легкие, уменьшает доставку кислорода к сердечной мышце, которая еще больше нуждается в снабжении кислородом при лихорадке и тахикардии. Кроме того, вирус гриппа может привести к развитию миокардита, а также к усилению атеросклеротических изменений сосудов, приводя к безэффективности антибактериальной терапии. Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в случае заболевания гриппом, чаще, чем пациенты с другими заболеваниями, требуют госпитализации в связи с тяжелым течением гриппа и пневмонии, а также в связи с миокардитом и остановкой сердца. У лиц с клапанными пороками сердца и другими заболеваниями сердца грипп сопровождается отеком легких. Истинная первичная гриппозная пневмония, отличающаяся наступлением летального исхода в течение 3-4 дней, прежде всего, отмечается у

больных с хроническими заболеваниями сердца, сопровождающимися застойными явлениями в легких [292, 319, 390].

Далее нами выяснен интересный факт, что менее чем у половины заболевших пациенток, из которых большинство находились во втором и третьем триместре (более 85%), отсутствовала экстрагенитальная патология. В обзорном сообщении Ortiz J.R. et al. (2010) отмечено, что здоровые женщины, находящиеся в третьем триместре беременности, имеют такой же риск по тяжелому течению респираторной инфекции, как небеременные женщины с хронической сопутствующей патологией [353]. Исследователи из Австралии установили, что большинство госпитализированных пациенток находились во втором или третьем триместре гестации, причем 49 % из них не имели различные отягощающие фоновые состояния [203]. В данном случае, мы считаем, фактором риска выступает сама беременность, поскольку во II и III триместре прогрессируют адаптационные изменения в иммунной, эндокринной, дыхательной и сердечнососудистой системах [14, 16, 101, 124, 130].

При анализе соматического анамнеза установлено, что большинство переболевших гриппом женщин указывали на ежегодную заболеваемость ОРВИ в отличие от незаболевших беременных [14]. С одной стороны, это доказывает, что ранее этот вирус никогда не циркулировал среди людей и не был связан с эпидемиями сезонного гриппа [99]. С другой стороны, интеркуррентные заболевания вызывают иммунодефицитное состояние, которое еще больше усугубляется физиологической иммуносупрессией беременных [66].

Обращало на себя внимание, что в гинекологическом анамнезе, инфекции, передаваемые половым путем, регистрировались у каждой 5 переболевшей гриппом женщины [14, 16, 79, 124]. ИППП способствуют подавлению клеточного и гуморального иммунитета [59, 87], также создавая, наряду с частыми ОРВИ, иммунодефицитное состояние.

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 [43].

При изучении закономерностей клинической картины гриппа А(Н1N1)pdm2009 у беременных выявлено, что при легких формах отмечено относительно гладкое течение, значимо уступавшее по выраженности симптомов более тяжелым формам с преобладанием катаральных явлений (81,6%) и субфебрильной температуры (65,8%). В дебюте заболевания в случаях тяжелого (85%) и среднетяжелого течения (85,9%) первые симптомы возникали остро и развивались стремительно [14, 16, 76, 124]. Вычисление отношения шансов показало, что риск развития осложненных форм в 2,3 раза увеличивается при наличии фебрильной лихорадки (ОШ 2,3), при регистрации пиретической лихорадки - в 2,6 раза (ОШ 2,6). А вот отсутствие температурной реакции свидетельствует больше в пользу неосложненного гриппа (ОШ 0,2). Высокопатогенный грипп сопровождался выраженным катаральным синдромом - сухой кашель в начале заболевания отмечали более половины пациентов (83,4%) с тяжелым течением и 38,8% женщин со среднетяжелым течением. При вычислении отношения шансов выяснено, что тяжелый грипп больше ассоциируется с сухим непродуктивным кашлем (ОШ 8), чем малопродуктивным (ОШ 0,2). Вместе с тем катаральные явления в виде насморка и болей в горле были больше характерны для неосложненной инфекции, нежели осложненной (ОШ 0,3).

Симптомы интоксикации, такие как головная боль, озноб, миалгии и артралгии значимо чаще отмечены в группе осложненного гриппа. Интоксикационный синдром при гриппе А(Н1N1)pdm09 связан с гибелью пораженных вирусом клеток и попадание продуктов распада в кровотоки [201].

Согласно сведениям литературы, характерным клиническим синдромом гриппа А(Н1N1)pdm09 является диспепсический, который наблюдался у четверти пациентов [41, 258]. В рамках данного синдрома наиболее частыми симптомами являются тошнота, рвота и диарея [82]. Установлено, что пандемический штамм вируса гриппа А(Н1N1)pdm2009 обладает тропизмом не только к слизистой оболочке дыхательных путей и эндотелию капилляров, но и к энтероцитам [44]. Действительно, диспептические проявления в виде тошноты, рвоты одинаково часто регистрировались в группах со среднетяжелым (9%) и тяжелым течением гриппа

(11,4%). Однако наличие диареи в 3,3 раза больше указывало на риск развития тяжелой гриппозной инфекции (ОШ 3,3) [14, 79]. Наши данные соответствуют данным других авторов [148, 234, 251, 372]. Так, в сообщении ВОЗ, опубликованном в NEJM в мае 2010 г., приводился анализ публикаций, основанных на наблюдении за 7591 больным из разных стран, в которых процент развития диареи колебался от 3 до 25% [234].

В 17,1 % (24/140) случаях у больных тяжелыми формами гриппа имел место геморрагический синдром, который отсутствовал при неосложненном течении. Причины геморрагических проявлений при гриппе изучаются много лет. Развитие данного синдрома при гриппе обусловлено тем, что вирус тропен к эндотелию. К настоящему моменту показано негативное влияние вируса на функциональную активность и лизис эритроцитов, дезагрегацию тромбоцитов [51], непосредственную тропность к клеточным линиям эндотелия человека и почек животных [165]. Пораженные клетки отторгаются, продукты их распада попадают в кровь, что активизирует системы протеолиза и приводит к поражению сосудов и повышению их проницаемости [99]. Более того, приступообразный кашель повышает давление в системе верхней полых вен и в случае повышенной ломкости кровеносных сосудов способствует проявлению геморрагического синдрома [44]. Согласно данным Эсауленко Е.В. соавт. (2013) геморрагические проявления могут встречаться у каждого 4-го инфицированного субтипом A(H1N1)pdm09 и у каждого 6-го инфицированного сезонным субтипом гриппа [148].

Выраженный катарально-респираторный синдром объясняется высокой тропностью вирусов гриппа A(H1N1)pdm2009 к эпителию респираторного тракта. Вирус гриппа A(H1N1)pdm09 поражает не только верхние, но и нижние отделы дыхательных путей за счет белка M₂ оболочки вируса [295]. Размножаясь в клетках цилиндрического эпителия, вирусы вызывают их дегенеративные изменения, используя хозяйские клетки для построения новых вирусных частиц. Массированный выход зрелых вирионов сопровождается массовой гибелью клеток, в результате чего и наблюдаем признаки воспаления верхних дыхательных путей. Известно, что вследствие угнетения вирусами гриппа адгезивной способности эпи-

теля трахеи и бронхов, повышения проницаемости сосудов, снижения иммунологической реактивности происходит инфицирование органов дыхания микроорганизмами, что и приводит к развитию воспалительного процесса в легких [44]. Поврежденный эпителий дыхательных путей, нарушенный сосудистый барьер в легких, вазоспастическое и иммуносупрессивное действие вируса гриппа определяет возможность присоединения вторичной инфекции в дыхательной системе. В частности, вирус гриппа подавляет факторы неспецифической и специфической антибактериальной защиты (уменьшается титр лизоцима, комплемента и пропердина в крови больных). 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 [44]. Особенностью эпидемии гриппа А(Н1N1)pdm2009 явилась высокая частота развития пневмоний у беременных. Согласно официальным данным, у беременных в сравнении с остальным населением Забайкальского края гриппозная инфекция в 2,5 раза чаще осложнилась вирусно-бактериальными пневмониями [14, 124].

При анализе сроков обращения беременных за медицинской помощью и госпитализацией выявлено, что они составили от 1 до 8 суток, в среднем при осложненном гриппе $4,4 \pm 1,9$, при неосложненном $2,7 \pm 1,3$ суток ($p < 0,001$). Таким образом, одним из факторов риска тяжелого течения гриппа явилось позднее обращение за медицинской помощью, что согласуется с данными литературы [75, 110, 185]. Напротив, в исследованиях Романовой Е.Н. (2014) [152], изучавшей течение пневмоний у взрослых пациентов при гриппе А(Н1N1)pdm2009 в Забайкальском крае, за исключением беременных женщин, сроки от дебюта заболевания до обращения за медицинской помощью составили от 1 до 19 суток, при этом в группах с различной тяжестью пневмоний и госпитализацией не отличались, и соответственно тяжелое течение заболевания не было обусловлено только поздним обращением за медицинской помощью. Данный факт еще раз свидетельствует о развитии острой иммуносупрессии у беременных женщин [65] и диктует необходимость ранней госпитализации больным с тяжёлым и средней тяжести те-

чением инфекции, а в период эпидемии – всем беременным с выраженным синдромом интоксикации [81].

Развитие A(H1N1)-ассоциированной пневмонии было зарегистрировано в среднем на 4,9-е сутки (95% ДИ 4,5–5,3) заболевания, что доказывает ее вирусно-бактериальный характер, и в большинстве случаев (85%) сопровождалось одышкой и болью в грудной клетке, связанной с актом дыхания [14, 16, 76, 124, 167]. При этом одышка значительно чаще регистрировалась в III триместре беременности, чем в I и во II триместрах. Известно, что в третьем триместре беременности за счет высокого стояния диафрагмы происходит углубление реберно-диафрагмальных синусов. Вследствие этих процессов у 50% женщин развивается одышка, а при возникновении пневмонии резко увеличивается риск развития гипоксии и возрастает необходимость проведения ИВЛ (до 20% случаев) [81, 173, 326].

Отличительной особенностью клинической картины пандемического гриппа у беременных являлись характерные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые проявлялись тахикардией, снижением артериального давления, вплоть до коллапса, глухостью тонов сердца, изменениями на ЭКГ в виде нарушений процессов реполяризации и развитием миокардита. В 3,5% (5/140) случаев беременным с вирусно-бактериальными пневмониями выставлен диагноз миокардит. По данным литературы, вовлечение сердца при гриппе в период пандемий является нередким. Частота выявления миокардита различной выраженности у умерших от испанского гриппа достигала 48%, азиатского – 39% [291, 319]. В межпандемический период миокардит при гриппе встречается сравнительно редко [308, 319, 390].

Резюмируя клинику гриппа у беременных, следует отметить, что из всех симптомов гриппа A(H1N1)pdm09 появление одышки показало наибольшую связь с тяжелым течением гриппа, определяемую величиной критерия V-Крамера ($V=0,6$), далее наличие геморрагического синдрома ($V=0,373$) и кашля (малопродуктивного и непродуктивного) ($V=0,371$), затем миалгии ($V = 0,3$).

Анализ лабораторных данных позволил выявить определенные особенности изменений в крови у беременных на фоне гриппа А(Н1N1)pdm09. Среди изменений лабораторных данных регистрировались анемия, лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, тромбоцитопения, лейкопения, повышение СОЭ, повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, при этом значимо чаще они отмечены у беременных с тяжелым течением гриппа. Анемия и тромбоцитопения у больных тяжелыми формами гриппа обусловлена угнетающим действием на эритропоэз и тромбоцитопоэз инфекционно-токсических факторов, а также аутоиммунным действием медиаторов воспаления на красный костный мозг [132]. В то же время имеет место перераспределение кровяных пластинок, вызывающее снижение их концентрации в кровяном русле, учитывая эндотелиотропность вируса и развитие геморрагического синдрома при гриппе [99]. Лейкопения в 2,5 раза чаще преобладала у беременных с А(Н1N1)-ассоциированной пневмонией (ОШ 2,9), подобно этому лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в 2,1 раза (ОШ 2,4), анемия в 2,2 раза (ОШ 6,7), тромбоцитопения в 4,7 раза (ОШ 6), повышение СОЭ в 1,4 раза (ОШ 2,4) больше отмечены в группе с тяжелым течением гриппа. Аналогичные данные были получены и в других наблюдениях при гриппе А(Н1N1)pdm2009 [44, 45, 110, 128, 137, 144].

При анализе свертывающей системы крови у 29,2% женщин с тяжелым и у 16,3% ($p\chi^2=0,008$) со среднетяжелым течением гриппа выявлены гиперкоагуляционные изменения. В литературе указывается, что состояние свертывающей и антисвертывающей систем крови у больных гриппом отличается тенденцией к гиперкоагуляции, у больных с гриппозной пневмонией эта склонность более выражена [45, 69].

При изучении биохимических анализов крови выявлен интересный факт - у 7,8% беременных с тяжелым течением гриппозной инфекции регистрировалось повышение КФК [124]. Повышение КФК, вероятнее всего, подтверждает наличие повреждения мышечной ткани при тяжелом течении гриппа А(Н1N1)pdm09, в пользу чего свидетельствуют и миалгии, что усугубляет дыхательную недостаточность и гипоксемию. В нашем исследовании при изучении аутопсийного ма-

териала эти предположения подтвердились – при иммуногистохимическом исследовании почек с использованием антител к человеческому миоглобину в просвете канальцев был идентифицирован мышечный белок в 2 случаях материнской смерти [186]. Более того, повышение ЛДГ и КФК рассматривается как критерий высокого риска летального исхода наряду с наличием острого респираторного дистресс-синдрома и лейкоцитозом [144]. Повышение уровней АЛТ и АСТ, вероятно, обусловлено поражением печени при тяжелых формах гриппа.

Рентгенографическая картина в легких у больных пневмонией на фоне гриппа A(H1N1)pdm09 была однотипного характера: усиление сосудистого рисунка, расширение корней легких, сливные, преимущественно интерстициального типа, инфильтративные изменения. Для пневмоний при гриппе A(H1N1)pdm2009 у беременных была характерна преимущественная локализация в нижних отделах легких. Чаще всего диагностировали правостороннюю нижнедолевую пневмонию (43,6%), далее двустороннюю нижнедолевую (28,6%), реже левостороннюю нижнедолевую (18,6%). Правосторонняя верхнедолевая пневмония отмечена в 2,9% случаев, субтотальная - в 5%, прикорневая и среднедолевая локализации в единичных случаях (по 0,7%). Аналогичные рентгенологические изменения в легких при вирус-ассоциированных пневмониях описаны в литературе [26, 73, 79, 125, 137, 150, 152, 179].

Опасность пневмонии при высокопатогенном гриппе A(H1N1)pdm09 заключалась в возникновении и быстром прогрессировании острой дыхательной недостаточности. «Апогеем» тяжелых и крайне тяжелых вариантов течения гриппа является острый респираторный дистресс-синдром [209], который 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. ОРДС имеет острое начало, может длиться несколько дней, а иногда и недель, и характеризуется артериальной гипоксемией и диффузными инфильтратами в легких. При тяжелой пневмонии к развитию ОРДС может привести как “прямое” повреждение легких вследствие обширного воспалительного процесса, так и “непрямое” повреждение вследствие системной воспалительной реакции организма на инфекцию (сепсис). Неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов посткапиллярных венул и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома ДВС, развитию моноорганной и полиорганной дисфункции. Механизм повреждения легких на фоне синдрома системной воспалительной реакции обусловлен гетерогенными нарушениями перфузии и альвеолярной вентиляции [2, 131].

Среди обследуемых нами пациентов стремительное ухудшение состояния отмечено у 21 беременной с вирусно-бактериальной пневмонией, госпитализированной в реанимационное отделение [14, 16, 76, 101, 124]. В 19,1% (4/21) случаях течение пневмоний осложнил септический шок. ОРДС как наиболее грозное угрожающее жизни осложнение грипп-ассоциированной пневмонии выявлен у 80,9% (17/21) женщин. Клиническая симптоматика ОРДС развивалась через $7,2 \pm 4,6$ сут после появления первых симптомов пандемического гриппа и характеризовалась стремительным нарастанием признаков острой дыхательной недостаточности (тахипноэ более 20 дыхательных движений в минуту, низкая сатурация крови кислородом при пульсоксиметрии в среднем составила $84,4 \pm 5,1\%$, тахикардия и артериальная гипотония). Рентгенологически в легких выявлялись очаги двусторонней инфильтрации у 52,9% и субтотальной пневмонии – у 47,1%

пациенток. При лабораторном обследовании анемия выявлена во всех случаях ОРДС, практически с одинаковой частотой регистрировались лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (47,1%) и лейкопения – у 52,9% женщин. Более чем у половины пациенток (58,8%) алиментарно-конституциональное ожирение послужило фоном развития ОРДС. Заболевания дыхательной системы выявлены - у 35,2%, сердечно-сосудистой систем - у 11,7% , патология почек - у 29,4%, патология щитовидной железы - 17,6%, заболевания ЖКТ - у 29,4%, страсти к курению - в 70,5% случаев женщин с ОРДС. Напротив, у трети пациенток (35,2%) с ОРДС вообще отсутствовали хронические заболевания. Отягощающим фоном явилось то, что все они находились в 3 триместре гестации. Согласно исследованиям Ortiz J.R. (2011) и Pierce M. (2011) здоровые женщины в третьем триместре беременности имеют такой же риск тяжёлого течения респираторной инфекции, как небеременные женщины с хронической сопутствующей патологией [353, 366]. С одной стороны это доказывает высокую патогенность вируса гриппа А(Н1N1)pdm2009, с другой стороны это обстоятельство подтверждает гипотезу Киселева О.И. о так называемом «синдроме беременных при гриппе», т.е. развитии инфекционного процесса на фоне острой иммуносупрессии, когда физиологическая иммуносупрессия, связанная с беременностью, является фоном, на который накладывается воздействие вирусов на иммунную систему [65].

ОРДС явился основной причиной летальных исходов, согласно анализу протоколов вскрытия 3 умерших беременных, где описывалась картина экссудативной фазы его развития [16, 130, 194].

Среди внелегочных осложнений пандемического гриппа были отмечены миокардит, септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [101, 130, 186].

Клинико-рентгенологическое улучшение у едва не умерших женщин отмечалось в среднем на 17,03 (95% ДИ 16,2-17,9) сутки от момента диагностирования пневмонии. Следует отметить, что при заключительном лучевом исследовании пациентов постпневмонические изменения регистрировались у половины выживших женщин в виде диффузного пневмосклероза [5, 101,130].

Наиболее эффективным и научно-обоснованным методом профилактики гриппа, позволяющим избежать тяжёлых последствий эпидемии гриппа среди беременных, остается вакцинопрофилактика [56, 188, 223, 330, 265, 332, 386, 388, 415]. В рекомендациях ECDC (Европейского Центра Контроля и Профилактики болезней) подчёркивается: «Вакцинация против гриппа является основной стратегией профилактики тяжёлого и осложнённого течения этой инфекции даже в том случае, если прививка окажется менее эффективной, чем ожидалось» [32]. Вакцинация беременных против гриппа субъединичными и сплит-вакцинами планомерно выполняется в некоторых странах Европы и Америки уже более 20 лет, при этом её иммунологическая эффективность достигает 70-85%. При её проведении у беременных, прежде всего, преследуется цель устранить или ограничить возможность реализации инфекции в случае эпидемического контакта женщины с больным человеком [23]. В поствакцинальном периоде происходит формирование специфического протективного иммунитета у женщин с последующей трансплацентарной защитой плода и новорождённого. В Российской Федерации вопрос вакцинопрофилактики гриппа остро возник в связи с событиями пандемической угрозы 2009-2010 годов. К моменту начала эпидемии ввиду отсутствия государственных регламентирующих документов по широкому внедрению иммунизации среди беременных профилактическая вакцинация против гриппа А у беременных в Забайкальском крае не проводилась ни в одном случае. Вакцинация беременных против гриппа субъединичными и сплит-вакцинами уже более 20 лет планомерно проводится в ряде стран Европы и Америки, при этом её иммунологическая эффективность достигает 70-85% [23]. При этом доказано, что иммунизация женщин инактивированной противогриппозной вакциной не влияет на течение беременности и на плод [23, 205, 255, 396, 400]. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин при ВОЗ, анализируя особенности вакцинации против сезонного гриппа беременных женщин и высокий риск заболевания гриппом для будущей матери и плода, сделал вывод о том, что на фоне минимального риска в нарушении состояния их здоровья по усмотрению врача можно проводить текущую вакцинацию от пандемического и сезонного гриппа [188]. Вакцинация бере-

менных против гриппа планоно уже выполняется в некоторых странах Европы и Америки. Иммунизация беременных современными инактивированными вакцинами не влияет на нормальное развитие плода и не вызывает нежелательных поствакцинальных эффектов [342, 385]. Есть данные, указывающие на то, что вакцинация беременных инактивированными вакцинами на 50-63% снижает заболеваемость гриппом у детей первых 6 месяцев жизни [318, 417].

В некоторых регионах России в пандемический период впервые были использованы отечественные иммуноадьювантные и зарубежные безадьювантные субъединичные и сплит-вакцины, что во многом позволило им избежать тяжёлых последствий эпидемии гриппа среди беременных [188]. Стартовым документом, благодаря которому данное направление стало интенсивно развиваться и в России, явилось информационное письмо от 11 декабря 2009 года «Рекомендации по организации и проведению вакцинации беременных и родильниц против гриппа А (H1N1)» [149].

Первые результаты, основанные на сравнительном анализе эффективности и безопасности отечественных субъединичных иммуноадьювантных (Моно Гриппол плюс, Гриппол плюс) и зарубежных субъединичных TIV (Агриппал S1) вакцин, показывают перспективность вакцинации беременных женщин [142, 199], поскольку беременность не является фактором, ограничивающим формирование полноценного поствакцинального иммунитета. Продемонстрировано, что в крови 52,3 - 68,9% детей, рожденных вакцинированными от гриппа матерями, к моменту рождения циркулируют противогриппозные IgG-антитела в протективных титрах ($\geq 1:40$). Проведённые исследования позволяют обосновать и расширить показания для вакцинации против гриппа беременных, находящихся во II и III триместрах гестации современными полимер-субъединичными препаратами.

Вместе с тем сложность эпидемической ситуации в 2009 году заключалась и в отсутствии стандартизованных методов фармакологической профилактики гриппа у беременных. Нормативные документы и временные методические рекомендации по профилактике и лечению гриппа-2009, которыми руководствовались медицинские работники, ограничивали применение противовирусных средств у

беременных [119]. Так, согласно рекомендациям CDC основными видами профилактических мероприятий у беременных в очаге пандемии является ношение масок и соблюдение этикета кашля [232]. В условиях пандемии гриппа-2009 в Забайкальском крае был разработан «Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных», согласно которому, фармакологическая профилактика у беременных в период пандемии гриппа включала: умифеновир (арбидол[®]) и интерферон альфа-2b в форме назальных капель (гриппферон[®]) и суппозиториях (виферон[®]) [81].

Профилактику гриппа, согласно утвержденному на период эпидемии региональному клиническому протоколу, проводили 64,5% беременных, перенесших грипп в легкой форме, 44,9% женщин с пандемическим гриппом средней степени и 36,4% пациенток, заболевших тяжелым гриппом, осложнившимся вирусно-бактериальной пневмонией, что значительно меньше, чем в контроле – 80% ($p=0,000$). При этом 9,5% заболевших гриппом беременных и 4,8% здоровых беременных, имея сведения о профилактических мероприятиях, отказались от их проведения, опасаясь вредного воздействия противовирусных препаратов на плод.

Как показал статистический анализ, при отсутствии профилактики вероятность заболеть тяжелой формой гриппа увеличивается в 7 раз (ОШ 7), среднетяжелой – в 5 раз (ОШ 5,6) [14, 16, 76, 103, 124]. Использование масок вдвое снижало шанс заболеть тяжелой формой гриппа (ОШ 0,5) и среднетяжелой формой (ОШ 0,6). Применение интерферона альфа-2b в форме назальных капель (гриппферон[®]) уменьшало риск заболевания неосложненным гриппом (ОШ 0,4), тяжелым гриппом (ОШ 0,3). Использование интерферона альфа-2b в форме ректальных суппозиториях (виферон[®]) существенно не повлияло на частоту развития инфекционного заболевания ($p=0,987$). В этом моменте важно подчеркнуть, что в группах женщин, перенесших грипп, интерферон альфа-2b в форме ректальных суппозиториях (виферон[®]) применялся в дозировках ниже рекомендованных в клиническом протоколе. Учитывая этот опыт, в последующем для профилактики гриппа доза пересмотрена и увеличена до 500 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 5

дней. Умифеновир (арбидол[®]) оказался самым эффективным средством профилактики, поскольку его применение в 13 раз уменьшало шансы развития тяжелых форм гриппа (ОШ=0,08) и в 7 раз сокращало риск заболевания среднетяжелыми формами (ОШ=0,1).

Таким образом, учитывая аэрогенный механизм передачи вируса, для снижения риска инфицирования вирусом гриппа А(Н1N1)рdm09 необходимо придерживаться универсальных правил профилактики гриппа: минимизировать контакты с инфицированными людьми, избегать посещений мест с большим количеством людей, в случае необходимости носить маску. Ежедневный мониторинг, информирование беременных о мерах профилактики гриппа и соблюдение мер ограничений для беременных в условиях эпидемии эффективны и кратно снижают вероятность заболеваемости пандемическим гриппом. В период пандемии гриппа в Забайкальском крае осенью 2009 года фармакологическая профилактика гриппа умифеновиром (арбидол[®]) и интерфероном альфа-2b в форме назальных капель (гриппферон[®]) в дозировках, рекомендованных в «Клиническом протоколе», снизила частоту заболеваемости гриппом в 2-3 раза. Учитывая тот факт, что часть беременных, зная о профилактических мероприятиях, отказались от их проведения, опасаясь отрицательного действия противовирусных препаратов на плод, необходимо проведение разъяснительной работы среди населения о целесообразности использования с профилактической целью противовирусные препараты. В то же время, 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 [227].

Стратегия ведения больных гриппом направлена на минимизацию числа больных с тяжелыми осложненными формами гриппа. Поэтому так важно раннее назначение лекарственных средств с противовирусной активностью и ранняя

оценка эффективности проводимой терапии. В настоящее время известно, что вирусы гриппа типа А чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (озельтамивир и занамивир). Мишенью фармакологического действия для этих препаратов является вирусная нейраминидаза – фермент, встроенный в оболочку вируса. Благодаря ей происходит выход вирусов гриппа из инфицированных эпителиальных клеток и проникновение их через слизистый барьер к новым эпителиальным клеткам респираторного тракта. Этот процесс и блокируется ингибиторами нейраминидазы [43, 44, 45]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2009), лечение больных, в первую очередь беременных следует начинать как можно раньше (в течение первых 48 ч заболевания), не дожидаясь результатов лабораторных тестов, что позволяет снизить частоту осложнений и улучшить прогноз больных при гриппе А(Н1N1)рdm09 [40, 43, 44, 45, 64, 81, 118, 119, 126, 127, 401]. По данным большого популяционного исследования, включавшего 111158 новорожденных от 107889 матерей, было показано, что беременные с гриппом А(Н1N1)рdm09, 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) [206]. Согласно «Клиническому протоколу» [81] в период эпидемии гриппа А(Н1N1)рdm09 у беременных использовались противовирусные препараты: озельтамивир (тамифлю®), занамивир (реленза®), умифеновир (арбидол®), панавир (панавир®), циклоферон (циклоферон®) и интерферон альфа-2b в форме ректальных суппозиторий (виферон®).

Этиотропная терапия использовалась во всех случаях заболевания беременных осложненными формами гриппа, в 85,9% случаев ($p\chi^2 < 0,0001$) заболевания неосложненными формами, поскольку 14,1% женщин отказались от лечения противовирусными препаратами, опасаясь их отрицательного действия на плод.

Ингибиторы нейраминидазы (ингаляционный препарат занамивир и озельтамивир) высокоэффективны при назначении в первые 36 ч от начала заболевания [45, 362]. 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 [280]. Яковлев А.А. и соавт. (2010), изучавшие клиническую картину гриппа у иммунодепрессивных лиц, в том числе и беременных, считают назначение ингибиторов нейраминидазы на всех сроках заболевания, учитывая длительное сохранение вируса в дыхательных путях (до 2–3 недель) [118]. Среди беременных с тяжелыми формами гриппа с момента госпитализации озельтамивир использовался в 96,4% случаев, при среднетяжелых формах в 56,9% случаев ($p=0,000$). При тяжелом течении вирусно-бактериальной пневмонии беременные получали увеличенные дозы озельтамивира 225 мг/сут и 300 мг/сут, курс лечения увеличивался до 7-10 дней. Впоследствии не зарегистрировано случаев тератогенности или повышения частоты преждевременных родов у пациенток, принимавших озельтамивир [15]. Зарубежные авторы также не выявили взаимосвязи между приемом озельтамивира матерью и неблагоприятными исходами беременности [222, 374, 402]. Фармакокинетическая обоснованность данных схем лечения подтверждена современными зарубежными исследованиями. Физиологические изменения в организме беременной приводят к повышению фильтрационной функции почек, ускоренному выведению из организма озельтамивира карбоксилата и, соответственно, к снижению его уровней в плазме крови по сравнению с небеременными [367]. Pillai V.C. и соавт (2015) обнаружили, что у беременных существенно снижается системная экспозиция озельтамивира 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 озельтамивира в целях достижения сопоставимых фармакологических эффектов с небеременными [370].

Умифеновир использовался при тяжелых и среднетяжелых формах гриппа в 12,8% и 17% случаях соответственно. Действие умифеновира (арбидола®) изучено в многоцентровом пострегистрационном двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании АРБИТР для оценки эффективности и опасности умифеновира у взрослых пациентов с гриппом. Применение умифено-

вира у пациентов с гриппом облегчало тяжесть заболевания, уменьшало выраженность катаральных штаммов и интоксикации, что наиболее отчетливо наблюдалось в течение первых 2-3 сут от начала терапии. Установлено, что эффект лечения гриппа умифеновиром 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 [77].

В период эпидемии гриппа А(Н1N1) в 2009—2011 гг. противовирусная терапия беременных умифеновиром снижала частоту преждевременных родов, врожденной пневмонии и церебральной ишемии у новорожденных; тератогенное действие умифеновира не зарегистрировано [15, 85], однако крупномасштабных клинических испытаний препарата не проводилось.

При лечении тяжелых осложненных форм гриппа назначалась комбинация 2-3 противовирусных препаратов в 100% (140) случаев, в группе больных с неосложненным течением гриппа комбинация препаратов использовалась более, чем в половине процентов случаев – 60,1% (92/153). Эффективность сочетанного применения ингибиторов нейраминидазы (озельтамивира[®], занамивира[®]) и препаратов интерферона альфа-2β (виферона[®]) при гриппе А(Н1N1)pdm09 у беременных исследовали В.В. Лебедев, В.В. Малиновская, С.В. Зотов и соавт. (2015) [68]. Согласно полученным результатам, основные клинические эффекты противовирусной терапии в сравниваемых группах были сопоставимы: длительность лихорадки и средний койко-день не имели статистически значимых отличий.

Адекватная антибактериальная терапия также рассматривается в качестве ведущего фактора, позволяющего улучшить исход при осложнениях гриппа и сократить пребывание пациента в стационаре [116]. Выбор антибиотика для лечения должен основываться на его вероятной эффективности лечения, с учетом тяжести течения и предполагаемого либо выявленного возбудителя, а также доказанной безопасности его применения во время беременности [30]. Таким образом, применение антибактериальных препаратов у беременных возможно лишь в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для пло-

да [81]. В то же время известны физиологические изменения в организме беременной, влияющие на фармакокинетику антибактериальных средств. Так, в организме беременной отмечается увеличение объема циркулирующей крови, усиление почечного кровотока, что ведет к относительной гипоальбуминемии и уменьшению связывания антибиотика; снижение тонуса и замедление моторики пищеварительного канала, снижение кислотности желудочного сока и увеличение щелочности содержимого тонкой кишки могут частично разрушать медикаменты и ухудшать их всасывание в случае перорального приема; активизация метаболизма в печени приводит к ускоренной биотрансформации антибиотика; с увеличением срока беременности возрастает чресплацентарное проникновение препаратов. Эти особенности фармакокинетики могут приводить к снижению концентрации антибиотика в плазме беременной по сравнению с небеременной женщиной [15].

Развитие спровоцированной вирусом бактериальной пневмонии за счет активизации эндогенной микрофлоры верхних дыхательных путей (как правило, грамположительных стрептококков, стафилококков) происходит в связи с подавлением вирусом факторов неспецифической и специфической антибактериальной защиты. При постмортальных бактериологических исследованиях с целью идентификации этиологического фактора бактериальной пневмонии выявлены *Staphylococcus aureus* (2/3) и *Streptococcus pneumoniae* (1/3). Результаты ретроспективного бактериологического мониторинга свидетельствуют о контаминации дыхательных путей условно-патогенной микрофлорой: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Haemophilus influenzae* [195]. Доказано, что во время беременности безопасным для плода является назначение пенициллинов, в том числе ингибиторзащищенных, 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. Для антибактериальной терапии при пневмонии у беременных использовались препараты из груп-

пы защищенных аминопенициллинов, цефалоспорины I - IV поколений, макролиды, линезолид (зивокс[®]), урофосфабол, карбапенемы, гликопептиды, фторхинолоны. Продолжительность антибактериальной терапии составляла 10-14 дней. Антибактериальная терапия проводилась как в монорежиме, так и в комбинации с учетом бактериологического мониторинга. Обращает на себя внимание необходимость использования нескольких схем препаратов в связи с отсутствием положительной динамики и развитием осложнений при крайне тяжелом течении гриппа, при этом для достижения положительного эффекта потребовалось проведение от 2 до 3 различных схем антибактериальной терапии.

У всех госпитализированных беременных с гриппом определялись показатели сатурации кислорода. По результатам нашего исследования средние величины сатурации кислорода для больных осложненными формами гриппа составили $90,2 \pm 4,1\%$, для женщин, получавших лечение в отделениях интенсивной терапии, – $84,4 \pm 5,1\%$. Соответственно самые низкие показатели оксигенации фиксировались у умерших пациенток $44,5 \pm 3,67\%$. Доказано, что адекватная респираторная поддержка - важнейший компонент комплексной терапии гриппозных пневмоний [2, 57, 81, 131, 26, 207, 251]. Известно, что на величину сатурации кислорода влияет уровень газообмена в легких, состояние гемодинамики, в частности высокая лихорадка и расстройства микроциркуляции [26].

Симптоматическая терапия при гриппе была направлена на купирование лихорадки у беременных, поскольку она является риском невынашивания [299, 324]. Кроме того 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 2,5; 95% ДИ: 1,2-5,2) у детей, матери которых перенесли лихорадку, обусловленную гриппом при беременности. Отмечено, что у беременных, принимавших жаропонижающие препараты, этот риск существенно уменьшался (ОР 1,3; 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: 1,3-4,99) [300]. Исследования на животных и эпидемиологические исследования доказывают, что гипертермия

повышает риск развития дефектов нервной трубки [324, 431]. 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 ,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 [317]. Таким образом, назначение парацетамола при повышении температуры тела выше 38⁰С с учетом имеющихся данных и в соответствии с рекомендациями ВОЗ, CDC, клиническим протоколом всем женщинам с пандемическим гриппом считаем оправданным [92].

Таким образом, одним из факторов риска для развития тяжелых осложненных форм гриппа А(Н1N1)09 у беременных было позднее обращение за медицинской помощью, и, следовательно, позднее начало этиотропной, антибактериальной терапии и респираторной поддержки. Однако этиотропная с момента поступления в стационар при тяжелых с 4,4±1,9 дня и среднетяжелых вариантах с 2,7±1,3 дня заболевания, комбинированная антибактериальная терапия и респираторная поддержка оказала высокий терапевтический эффект при лечении вирусно-бактериальной пневмонии во время эпидемии гриппа.

Известно, что инфицирование вирусом гриппа беременной оказывает неблагоприятное влияние не только на здоровье матери, но и на исход беременности (уровень доказательности 2B) [294]. Проведенный нами детальный анализ дальнейшего течения беременности у женщин, перенесших пандемический грипп, показал неблагоприятное влияние вируса на процесс гестации [14]. Осложненное течение беременности отмечалось у большинства заболевших гриппом беременных - 94,9% и у 53,4% женщин группы контроля ($p\chi^2=0,000$). Нередко диагностировалось сочетание нескольких патологических состояний. В серии исследований, полученных японскими учеными, продемонстрировано, 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 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 хемоаттрактирующий 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). Хемокины привлекают в очаг воспаления моноциты и нейтрофилы, которые дифференцируются под действием провоспалительных цитокинов и участвуют в фагоцитозе зараженных вирусом клеток. 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 [373].

В настоящее время установлено, что вирус гриппа способен вызывать целую гамму экстрареспирационных поражений, связанных с гематогенной диссеми-

нацией [183]. При этом влияние вирусной инфекции на течение беременности и состояние плода характеризуется двумя основными механизмами:

- 1) возможным инфицированием плаценты, околоплодных оболочек и самого плода [373];
- 2) возможным косвенным влиянием в результате развития у беременной лихорадки и интоксикации, а также нарушений гомеостаза в организме и других изменений в организме [299, 366].

Многообразие клинических эффектов вирусной респираторной инфекции объясняется как свойствами и вирулентностью вируса, так и временем инфицирования (относительно срока беременности), а также состоянием плацентарного барьера и защитных сил матери и плода [88, 145]. В первую очередь, это касается фетоплацентарной системы, поскольку доказана возможность проникновения вируса через плаценту в разные сроки гестации, и чаще всего инфицирование происходит, как указано выше, гематогенным путем, при этом, чем продолжительнее время, тем больше вероятность поражения последа [183]. Ряд исследователей указывают на возможность трансплацентарной передачи вируса гриппа от матери плоду [29]. В нашем исследовании трансплацентарная передача вируса убедительно доказана у погибшей от гриппа A(H1N1)pdm09 женщины, случай которой мы описали.

У большинства исследованных пациенток, переболевших гриппом [176, 179], в дальнейшем беременность осложнилась развитием плацентарных нарушений (81,2%), в группе сравнения в 2,3 раза реже - 34,6%. Более чем у половины женщин с гриппом в анамнезе выявлены признаки хронической гипоксии плода (53%), в группе контроля в 2,4 раза реже (21,8%). ЗРП зарегистрирована одинаково часто как среди заболевших гриппом, так и среди интактных женщин. У женщин с гриппом в анамнезе в 2 раза чаще обнаружено нарушение образования и резорбции амниотической жидкости с развитием маловодия. Следует отметить, что частота данных осложнений находилась в прямой зависимости от степени тяжести перенесенного гриппа. Установлено, что риск развития данных осложнений увеличивается со сроком гестации, поскольку, чем меньше срок гестации, тем ве-

роятно больше срабатывают компенсаторно-приспособительные механизмы в плаценте, поскольку наименьшая доля женщин с плацентарными нарушениями, ХГП, ЗРП и маловодием отмечена среди пациенток, переболевших гриппом в первом триместре гестации, а наибольшее их количество – в последнем. Полученные нами данные согласуются с исследованиями других авторов [61, 68, 80, 116, 128, 129, 153, 157].

В разгар заболевания у каждой пятой пациентки независимо от степени тяжести гриппа (19,8%) при ультразвуковом исследовании диагностировано увеличение толщины плаценты как признак острой плацентарной недостаточности. Сведения литературы указывают, что увеличение толщины плаценты, выявляемое при ультразвуковом исследовании, связано с гриппозным поражением последа и развитием острого плацентита [35, 83, 183]. Чаще всего плацентит выявлялся у женщин при гриппе, перенесенном в 3 триместре гестации. При изучении плацент женщин, после гриппа перенесенного в 3 триместре, независимо от степени тяжести, отмечены выраженные признаки острых дисциркуляторных нарушений с патологической прибавкой массы плаценты за счет выраженного отека, обширных межворсинчатых гематом, тромбоза и пареза сосудов [114]. Клинические проявления плацентарных нарушений были подтверждены результатами морфологического исследования плацент. Изменения в плацентах выявлены у 100% в группе с пандемическим гриппом, в 65,9% среди незаболевших ($p\chi^2=0,000$). Аномалии формообразования последа, средний и высокий риск внутриутробного инфицирования значимо чаще выявлены в группе с пандемическим гриппом. Шанс выявления субкомпенсированной плацентарной недостаточности был в 5,5 раз выше в последах женщин с гриппом в анамнезе, признаки декомпенсации реакций плаценты отмечены только в группе беременных, переболевших тяжелым гриппом.

После перенесенного пандемического гриппа у матери чаще развивались преэклампсия и холестаза беременной [14]. 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 ви-

русами. 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 [62, 63].

Дальнейшее течение беременности у каждой 3 переболевшей гриппом пациентки (34,3%) сопровождалась гестационной анемией, в отличие от группы сравнения (9,9%). При этом, женщины после тяжелого гриппа страдают анемией беременных в 3-4 раза чаще, чем после неосложненных его форм. Как известно, анемия у больных тяжелыми формами гриппа обусловлена угнетающим действием на эритропоэз инфекционно-токсических факторов [132].

После гриппа в общей популяции часто наблюдаются обострения хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма и хронический бронхит, сердечно-сосудистые заболевания, нарушения обмена веществ, заболевания почек и др. Беременные женщины не составили исключения. В постэпидемическом периоде у переболевших беременных чаще наблюдались обострение хронических заболеваний и гестационный пиелонефрит [14]. Данный факт объясняется сочетанной иммуносупрессией, обусловленной гриппозной инфекцией [65].

Изучение течения родов у переболевших пациенток, как и большинство авторов, указывает на повышение частоты преждевременных родов при гриппе [46, 182, 197, 294, 327, 342, 373].

Оперативные роды в группах беременных, перенесших пандемический грипп, определялись экстренными показаниями, как в разгар заболевания, так и в постэпидемическом периоде, что обусловлено большим количеством акушерских и перинатальных осложнений (ПОНРП, преэклампсией, задержкой роста плода, гипоксией плода), что согласуется с данными многочисленных авторов [80, 175, 337, 362, 430]. Следует отметить, что любой вид родоразрешения (прерывания беременности) в острый период осложненного гриппа АН1N1)pdm2009 сопряжен с

прогрессированием симптомов полиорганной недостаточности, риском материнской смерти, массивных коагулопатических маточных кровотечений [81].

Осложнения послеродового периода у рожениц, переболевших различными формами гриппа, выявлялись в 6 раз чаще - 12,9%, чем в контрольной группе 2% [14]. Важно подчеркнуть, что осложнения выявлялись у женщин с манифестацией тяжелого гриппа накануне родов, т.е. в острый период его заболевания. У женщин с тяжелым течением гриппа в послеродовом периоде тяжелые нарушения гемостаза и микроциркуляции реализовались в виде гематом малого таза (2,7%) и мягких тканей родовых путей (3,2%), а также хронической гематометры (13,4%) и острого эндометрита (2,7%). В дополнение оценка результатов морфологического исследования плаценты показала, что высокий риск по эндометриту отмечен только у рожениц с гриппом в анамнезе (2,1%) [114].

При благоприятном течении заболевания гриппом, отсутствии показаний к прерыванию беременности и досрочному родоразрешению, возможно ее пролонгирование. Особо отметим, что сама по себе вирусно-бактериальная пневмония при гриппе A(H1N1)pdm09 не является показанием для прерывания беременности. Основанием для этого вывода служат удовлетворительные результаты исходов беременности, отсутствие потерь плодов в III триместре беременности, а также усугубление вирусной пневмонии с развитием полиорганной недостаточности в связи с досрочным родоразрешением в разгар заболевания. Досрочное родоразрешение следует проводить только при возникновении акушерских осложнений (прогрессирующая гипоксия плода, ПОНРП), предагональном состоянии женщины при живом плоде [81].

Были изучены случаи материнской смертности и факторы риска тяжелого течения пандемического гриппа A(H1N1)09, едва не закончившиеся летальным исходом (*near miss*) [101, 130]. Вакцинация и химиопрофилактика не проводилась ни у одной из умерших. Обращает на себя внимание позднее обращение за медицинской помощью, предшествовавшее ему самолечение и запоздалая госпитализация - более 5 суток от начала заболевания - в непрофильный стационар. При прогрессивном ухудшении состояния беременные госпитализированы в реанима-

ционное отделение ГУЗ ККБ. 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. Сроки гестации у умерших пришлись на 2 и 3 триместр гестации. При аутопсиях погибших и последующем патоморфологическом исследовании отмечены макро- и микроскопические признаки тяжелой полиорганной недостаточности (дыхательной, церебральной, сердечно-сосудистой, печеночной, почечной, плацентарной). Во всех летальных случаях отмечено сочетание нескольких факторов риска (ожирения, патологии почек и щитовидной железы), непосредственной причиной смерти стал инфекционно-токсический шок с ОРДС. По данным отечественной и зарубежной литературы, у 49-72% больных гриппом А(Н1N1)pdm09, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, был диагностирован ОРДС, летальность при котором составляла от 17 до 46% [2, 60, 238]. 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)pdm09 была связана с поздним обращением за медицинской помощью и поздним началом этиотропной терапии, предшествовавшим самолечением симптоматическими средствами, запоздалой госпитализацией (более 5 сут), отсутствием вакцинации от сезонного гриппа и химиопрофилактики.

Половина женщин едва не умерших от гриппа находились в III триместре (50%), на II триместр пришлось - 42%, и всего 1 (5,6 %) женщина - в I триместре, т.е. шанс заболеть осложненным гриппом во втором и третьем триместре по сравнению с первым возрастал в 13,6-17 раз. Факторами риска тяжелого течения

гриппа у едва не умерших женщин явились курение (ОШ 3,2), избыточная масса тела и ожирение (ОШ 2,2), заболевания органов дыхания (ОШ 9,5), заболевания желудочно-кишечного тракта (ОШ 1,9), наличие ИППП (ОШ 20,6). В отличие от умерших пациенток 27,8% женщин «near miss» не пренебрегли медикаментозной профилактикой. Своевременные профилактические меры приводили к снижению шанса заболеть тяжелой формой гриппа в 14,9 раз, в том числе ношение лицевых масок в 7,8 раз. Следует особо отметить, что ни одна из заболевших женщин не применяла арбидол, в то время как его использовали 33% незаболевших беременных [101, 130]. 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 [8, 69, 74, 303, 337, 376, 430].

Необходимыми мероприятиями для снижения материнской смертности и уменьшения числа случаев тяжелых форм гриппа у беременных являются вакцинация женщин от гриппа на этапе прегравидарной подготовки и во II триместре, медикаментозная профилактика в очаге эпидемии, раннее начало этиотропной терапии и своевременная госпитализация беременных со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа. Для улучшения исходов лечения и родоразрешения беременных с осложненными формами гриппа и ОРВИ целесообразно создавать акушерские койки при многопрофильных больницах [15].

В периоды предыдущих пандемий гриппа в 1918 и 1957 гг. у беременных также наблюдался повышенный уровень заболеваемости и летальности относительно общей популяции женщин [259, 275]. Причем во время пандемии гриппа 1918 г. смертность среди беременных достигала 27% [275]. В одном из штатов США в период эпидемии гриппа 1957 г. смертность среди беременных достигала 50% от всех умерших женщин фертильного возраста [259]. Сведения о летальности беременных в период пандемии 2009-2010 гг. существенно разнятся. Так, доля беременных среди умерших от гриппа A(H1N1)pdm09 в эпидемический сезон 2009-2010 гг. в Москве составила $9,5 \pm 2,16\%$, в то время как в 2008-2009 гг. случа-

ев 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) ($p < 0,05$) [74]. 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% [224, 395]. Duryea E.L., Sheffield J.S. (2015) сообщают, что частота материнской смертности от гриппа в 2009-2010 г. в США составила 1% [244]. По нашим сведениям, грипп A(H1N1)pdm09 являлся причиной смерти заболевших беременных в 0,12% случаев, что в 2,4 раза выше показателя в общей популяции (0,05%).

Многочисленные исследования подчеркивают, что причинами летальности при гриппе являются ОРДС, дыхательная недостаточность, отек легких, отек головного мозга, септический шок, геморрагический синдром, полиорганная недостаточность [8, 69, 74, 303, 337, 376].

Заболотских И.Б. и соавт. (2010) считают, что основным фактором риска летального исхода у беременных, больных гриппом A(H1N1)pdm09, 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 [8].

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 [43, 85, 157, 163, 175, 206, 342, 362, 396]. Нами выявлено следующее: у детей от матерей с осложненным гриппом наблюдался наиболее низкий гестационный возраст, вес

при рождении, более низкие оценки по шкале Апгар как на первой, так и на 5 минуте. Следует отметить, что низкая оценка по шкале Апгар детей с тяжелым течением гриппа являлась следствием плацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии плода, а не патологического течения родов. Наименьшее количество детей с физиологическим периодом адаптации оказалось в группе новорожденных от матерей с тяжелым течением гриппа - 47,4%; при среднетяжелом гриппе доля их составила - 59,5%, при легком течении - 76,3% ($p\chi^2=0,000$). Переходные состояния новорожденных, наблюдаемые в неонатальном периоде, такие как транзиторная гипербилирубинемия, транзиторная дисфункция миокарда и вегетовисцеральный синдром значимо чаще осложнили течение периода новорожденности у детей от женщин, перенесших пандемический грипп по сравнению с группой контроля [5, 82].

Ведущим патологическим синдромом у новорожденных от матерей, перенесших пандемический грипп, была церебральная ишемия: у 43,8 (171/390) детей, рожденных от матерей с пандемическим гриппом, в группе сравнения данное состояние встречалось в 6,2 раза реже и осложнило течение периода новорожденности в 6,9% (7/101) случаев. Следует отметить, что частота церебральной ишемии у детей была прямо пропорциональна степени тяжести перенесенного женщинами гриппа [5, 82].

Согласно исследованиям Григоренко А.А. 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 геморрагии [72]. Существенное значение в патогенезе внутриутробной патологии плода и новорожденного при беременности, осложненной гриппом, отводится патологическим сосудистым изменениям в плаценте, тромбозу интервиллезного пространства, очаговым кровоизлияниям в базальную пластинку плаценты, оболочку и пуповину, которые, нарушая плацентарное кровообращение, неблагоприятно влияют на состояние плода и новорожденного [197, 267, 338]. Анисимова Ю. Н. с соавт. (2008) при проведении патоморфологических исследований последов женщин, болевших перед родами гриппом, обнаружила дегенеративные процессы воспалительного характера тканей плаценты, оболочек и пуповины [9]. Эти изменения способствуют нарушению барьерной функции плаценты, метаболическим процессам между плодом и материнским организмом, тем самым облегчают переход вируса гриппа от матери к плоду, а также токсических веществ, что нередко ведет к асфиксии плода, задержке его роста и веса [276, 314, 326].

Анализируя результаты морфологии плацент, следует отметить, что высокий риск гипоксического поражения ЦНС превышал в 7,3 раза таковой в группе контроля ($p\chi^2=0,000$), и, напротив, минимальный риск гипоксии значимо чаще отмечен у детей незаболевших женщин ($p\chi^2=0,000$). При этом шанс определения высокого риска гипоксического поражения ЦНС при тяжелом гриппе в 2,5-5 раз превышал таковой при среднетяжелых и легких формах [114].

Вторым по частоте патологическим состоянием новорожденных, матери которых перенесли пандемический грипп, была внутриутробная пневмония, которая регистрировалась у детей, рожденных от матерей с гриппом в анамнезе в 8,7 раз чаще, чем у детей от незаболевших женщин. Известно, что факторами риска внутриутробной пневмонии являются инфекционно-воспалительные заболевания матери, в т.ч. острая респираторная инфекция, длительный безводный период, недоношенность, ЗРП, осложненное течение беременности, хроническая гипоксия, тяжелая асфиксия в родах, родовая травма [78, 160, 202]. Данное осложнение регистрировалось у детей, рожденных от матерей с гриппом в анамнезе в 8,7 раз

чаще, чем у детей от интактных по гриппу женщин. При этом, внутриутробная пневмония значимо чаще регистрировалась у детей от матерей с тяжелым течением гриппа.

Судорожный синдром, внутрижелудочковые кровоизлияния, респираторный дистресс-синдром отмечены только у детей, рожденных от женщин с гриппом в анамнезе. Полученные результаты согласуются с данными Поповой Н.Г. и соавт. (2010), которые указывают на высокую частоту патологии органов дыхания, в т.ч. врожденных и неонатальных пневмоний, РДС у детей от матерей с гриппом, риск формирования бронхолегочной дисплазии [141].

На повышенную частоту описанных выше перинатальных осложнений при гриппе у матери указывают и другие авторы [38, 80, 89, 206, 342, 362, 396]. 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 [37, 69, 114, 153, 373]. В современной отечественной и зарубежной литературе имеются достаточно противоречивые сведения о влиянии гриппа у матери на состояние трофобласта и плаценты. Так, Komine-Aizawa S. и соавт. (2012) считают, что цитопатическое действие вируса A(H1N1)pdm09 на трофобласт минимально и повреждающее действие на плаценту незначительно [270]. С другой стороны, Гориков И.Н., Резник В.И. (2008) обнаружили, что при гриппе снижаются диаметр, площадь материнской поверхности и магистральных вен хорриальной 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 лимфонеитрофильные клеточные элементы [38].

В исследованиях, проведенных в Забайкальском крае [85], грипп А(Н1N1)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 после гриппа, перенесенного на 5-6 неделе гестации, 2,5% пациенток прервали беременность искусственным абортom в 12 нед в связи с выявленными аномалиями развития плода (гастрошизисом, гидроцефалией, аномалиями конечностей). У 1,6% пациенток, перенесших грипп на 7-8 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).

В нашем наблюдении у 3,6% (14/389) новорожденных от переболевших гриппом женщин диагностированы врожденные аномалии развития, однако анализ сроков гестации, на которых был перенесен пандемический грипп, дает основание предположить, что большинство врожденных аномалий развития не были связаны с вирусным поражением, обусловленным гриппом А(Н1N1)pdm09. Только в случае атрезии заднего прохода не исключается влияние гриппозной инфекции, приведшее к нарушению нормального течения эмбриогенеза, поскольку данный порок обнаружен у ребенка, родившегося у пациентки, перенесшей тяжелый грипп на сроке 7-8 недель гестации [311]. Формирование атрезии прямой кишки связано с неразделением клоаки на урогенитальный синус и прямую кишку, отсутствием перфорации проктодеума. В норме разделение клоаки на мочеполовую и аноректальную полости происходит на 7-й неделе эмбриогенеза. Тогда же в клоакальной мембране образуются два отверстия, соответствующие урогенитальному каналу и анальному отверстию [311].

Известно, что реализация воспалительного ответа у разных лиц может существенно различаться по интенсивности и продолжительности. Различия в генах, контролирующих защитные реакции организма, могут определять различный характер протекания воспалительного ответа и специфических иммунологических реакций при внедрении патогенов [24, 25, 55, 110]. Среди причин демографиче-

ского ущерба от пандемий гриппа недостаточно анализируется вклад генетических особенностей населения. Вместе с тем обращает на себя внимание роль генетической разнородности популяций в многонациональной стране и популяционного распределения типов *HLA*, детерминирующих высокую чувствительность к гриппу и другим инфекционным заболеваниям. Анализ пандемии 2009/2010 гг. приводит к выводу, что ее демографические последствия в определенной степени могут быть отнесены к значительному ущербу в отношении не только групп клинического риска, но и генетических кластеров населения с определенным гаплотипом *HLA* [151, 283].

Сравнительный анализ частот *HLA DRB1*-специфичностей между заболевшими гриппом А(Н1N1)2009 и незаболевшими беременными женщинами, а также изучение полиморфизма в зависимости от степени перенесенной инфекции не выявил значимой разницы. Это обусловлено чрезвычайно высоким полиморфизмом локуса *DRB1* системы *HLA* и небольшой выборкой. Известно также, что гены II класса имеют выраженную ассоциацию с развитием аутоиммунных заболеваний и имеют отношение к развитию ряда патологий, приводящих к нарушению репродукции. Эти факты говорят о том, что гены *HLA* II класса должны непосредственно подвергаться действию естественного отбора. Кроме того, гены *HLA* – не единственный фактор, определяющий исход инфекционного процесса. Следует учитывать также, что возникновение ассоциаций вариантов генов *HLA* в процессе эволюции было возможно только с инфекциями, от которых зависело выживание человека до репродуктивного периода и могло влиять на его репродуктивные возможности. Вместе с тем, в современном мире в арсенале врачей появились сильные противоинфекционные препараты, что также усложняет задачу исследователей по поиску ассоциаций *HLA* и исхода инфекционных заболеваний [22].

Благодаря усилиям ученых из разных стран выяснено, что варианты гена *DRB1*, ассоциированные с развитием аутоиммунных заболеваний (*01, *03, *04) являются также и маркерами результативной борьбы с серьезными инфекционными заболеваниями [22]. С другой стороны, варианты гена *DRB1*, ассоциированные с устойчивостью к развитию аутоиммунных заболеваний - *DRB1*15, *16, *11*,

*12, *13, *14 и *07 в то же время являются маркерами чувствительности к ряду серьезных инфекций [22]. На основании этих данных предполагается ассоциация вариантов гена *DRB1* с типом иммунного ответа, а не с развитием конкретного заболевания (инфекционного или аутоиммунного). Согласно с этой гипотезой, нами обнаружен генотип *DRB1*07*15*, ассоциированный с осложненным течением гриппа A(H1N1)pdm09. Повышенная восприимчивость к гриппу была ассоциирована с *HLA DRB1 *01*11, *04*04, *04*13, *07*15*, а протективный эффект проявился у носителей вариантов *DRB1*01*04, *07*08, *11*13*.

Кроме того, методом бинарной логистической регрессии нами доказано, что наибольший вклад в прогноз развития среднетяжелых и тяжелых форм гриппа вносят аллели гена *DRB1 15*, 04*, 03**, далее по убыванию *DRB1 11*, 07*, 01*, 08**.

Таким образом, в группу генетического риска по развитию осложненного гриппа относятся носители генотипа *HLADRBI*07*15*. А что касается аллелей, то резиденты с *HLA*-специфичностями *DRB1 15*, 04*, 03*, 11*, 07*, 01*, 08** угрожаемы по развитию среднетяжелого и тяжелого гриппа.

Подобные, но более масштабные исследования по изучению полиморфизма системы *HLA* у больных гриппом A(H1N1)pdm09 были проведены и за рубежом. Так в исследовании S.A. Webb с соавт. [237] продемонстрирована преобладающая частота случаев осложненного течения гриппа среди местного населения Австралии и Новой Зеландии, характеризующегося высокой частотой носительства аллеля *HLA A*24*. Смертность от гриппа в этой популяции в 2009 г. была в 3–8 раз выше по сравнению с остальной частью населения [322]. Близкие данные получены также для фенотипа *A*68:01*, широко распространенного среди коренного населения Северной Америки [322]. Авторы исследования считают, что использование данных по географии *HLA*-аллелей в региональных популяциях может составлять объективную основу для оценки рисков заболеваемости и исходов гриппа, включая потенциальный ущерб от эпидемий гриппа. Экстраполяция данного подхода на пандемию 1918-1919 гг. показала, что смертность среди местного населения (индейцев США) от гриппа H1N1 была существенно выше: 8,5 и 2,5%

соответственно, то есть от 3 до 8 раз. Эпидемия «азиатского гриппа» 1957 г. на Дальнем Востоке СССР среди коренного населения также отличалась особой тяжестью и высокой смертностью [151].

Известно, что беременность – это состояние, которое является своеобразным тестом на наличие скрытой приобретенной или врожденной тромбофилии, поскольку она сама сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации ранее бессимптомной тромбофилии в форме типично акушерских осложнений: плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсии, привычного невынашивания [98]. Наличие дополнительных факторов риска, к каковым относят, например, вирусные инфекции, также приводит к проявлению эффектов тромбофилии. Как было отмечено в предыдущих главах, характерной особенностью тяжелого гриппозного поражения у «едва не умерших» матерей и в случаях с летальным исходом были выраженные проявления геморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Более того, во время пандемии A(H1N1)pdm09 было несколько сообщений о развитии тромбоза у больных гриппом. Ретроспективный анализ данных 119 госпитализированных больных показал, что 7 пациентов (5,9%) имели место тромбозы - в 3 случаях артериальные, в 4 случаях - венозные [360]. Являются ли эти осложнения непосредственно связанными с вирусной инфекцией или просто отражают тяжесть заболевания, остается неясным. В этом отношении особый интерес вызывает вклад в развитие осложненных форм гриппа различных мутаций в генах факторов свертывающей системы крови. В связи с этим нами изучен полиморфизм генов протромбина F2:20210G>A, фактора Лейден F5:1691G>A, проконвертина F7:10976G>A, фибринстабилизирующего фактора F13:103G>T, фибриногена FGB:455G>A, тромбоцитарного рецептора к коллагену ITGA2:807 C>T, тромбоцитарного рецептора фибриногена ITGB3:1565 T>C, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 типа PAI-1:675 5G>4G [112, 139, 168, 187].

В результате мутации гена *F2*, которая проявляется в замене гуанина (G) на аденин (A) в позиции 20210, повышается его экспрессия, что в свою очередь приводит к повышению уровня протромбина в плазме. Изменение происходит в регу-

ляторном участке гена, поэтому нарушения структуры белка не происходит, но это влияет на регуляцию синтеза белка. У носителей аллеля А в крови обнаруживается повышенный уровень протромбина, что приводит к возрастанию риска образования тромбов. Важно отметить, что выявление точечных мутаций в гене протромбина G20210A в 3 раза повышает риск развития тромбозов [111]. Лейденская мутация заключается в замене в положении 1691 аденина на гуанин в гене *F5*, что приводит к замещению в молекуле белка *F5* аминокислоты аргинина на глутамин в положении 506. Это один из трех участков фактора V, в которых он расщепляется естественным антикоагулянтом — активированным протеином С. При таком изменении в гене фактора V (мутация Лейден) риск образования тромбов значительно увеличивается за счет отсутствия возможности негативной регуляции работы фермента. Гетерозиготность по этому аллелю повышает риск венозных тромбозов и эмболии в течение жизни в 7 раз [111]. Известно, что оба гена, кодирующие протромбин и фактор Лейден, наследуются по аутосомно-доминантному типу, следовательно, патологический эффект может реализоваться даже при наличии одной копии поврежденного гена [98]. Примечательно, что только среди пациенток со среднетяжелым и тяжелым течением гриппа выявлялся гетерозиготный вариант гена протромбина GA *F2*:20210. Аналогично этому гетерозиготный генотип *F5*: 1691GA встречался в группе пациенток с тяжелым гриппом в 1,7 и 1,9 раза соответственно чаще, нежели в группах с легким и среднетяжелым течением респираторной инфекции.

Интересные результаты были получены при исследовании полиморфизма проконвертина *F7*:10976G>A. Оказалось, что гетерозиготный вариант *F7*:10976G/A встречался значительно чаще среди заболевших беременных, причем распространенность указанного генотипа была прямо пропорциональна клиническому течению. Повышение активности *F7*, ассоциированное с нормальным генотипом GG, у пациентов ассоциировано с ишемией сердца [420], ишемией головного мозга [370]. Мутация гена проконвертина, заключающаяся в замене гуанина на аденин в позиции 10976, приводит к снижению экспрессии гена *F7* на 30%, и соответственно, снижению активности фермента *F7* на 72%. Данный эффект про-

является и у гетерозигот (*GAF7:10976*), но в 2 раза меньше. Частота встречаемости аллеля А в европейской популяции составляет 10% [98]. Пониженный уровень *F7*, с одной стороны, является защитным фактором в развитии инфаркта миокарда и тромбозов, а с другой, увеличивает вероятность кровотечений. Данный эффект проявляется и у гетерозигот (*GAF7:10976*), но в 2 раза меньше. Таким образом, геморрагический синдром при тяжелой гриппозной инфекции может быть обусловлен и мутантным аллелем *F7*, что и было нами доказано. Вычисление относительного риска показало, что гетерозиготный генотип реализует предиктивную роль в отношении тяжелого течения гриппа у беременных ($OR > 1$), и напротив протекторная функция принадлежит гомозиготному генотипу *F7:10976 G/A* ($OR < 1$). Результаты проведенного нами исследования, безусловно, поддерживают концепцию особой значимости генов тромбофилии в развитии геморрагических осложнений при тяжелых форм гриппа.

Мутация в гене *F13* аналогично *F7* снижает риск развития тромбообразования [98]. Частота этого полиморфизма в европейской популяции составляет 44%, у негроидной расы – 29%, тогда как в Азии лишь 2,5% [98, 256]. Известно, что в результате замены нуклеотида гуанина (G) на тимин (T) в позиции 103 преобразуются биохимические свойства белка *F13*, а именно его способность «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки получаются более тонкими. Напротив, гомозиготное носительство «нормального» аллеля G ассоциировано с образованием плотного фибринового сгустка. Относительный риск обнаружения *F13:103GG* у заболевших гриппом в сравнении с незаболевшими был равен 2,32. В то же время вероятность обнаружения гомозигот по мутантному аллелю *F13* среди инфицированных женщин в отличие от неинфицированных составила 1,68. Напротив, относительный риск выявления «протекторного» генотипа G/T был снижен среди гриппозных женщин в сопоставлении с незаболевшими резидентами соответствовал 0,4.

Функционально значимые генетические полиморфизмы могут являться причиной патологических изменений в системе гемостаза и обуславливать повышенную предрасположенность индивида к развитию тромбоза [174]. Для реализа-

ции тромботического явления при наличии генетической предрасположенности имеет значение провоцирующее воздействие (приобретенные или сопутствующие факторы риска — операции, травмы, воспаление, кровотечение и др.). Из литературных источников [368, 398] известно, что циркулирующий тромбин может уменьшать эндогенный фибринолитический потенциал путем стимулирования высвобождения ингибитора активатора плазминогена (*PAI-1*) из тромбоцитов и эндотелия. В этой связи наибольший интерес вызывают полиморфные варианты генов фактора фибриногена (*FI: 455G/A*) и ингибитора активатора плазминогена I типа (*PAI-1: 675 4G/5G*), ассоциированные с вариацией уровней этих белков в плазме [28, 217, 216]. В настоящее время хорошо изучены четыре ингибитора активатора плазминогена: *PAI-1*, *PAI-2*, *PAI-3* и протеаза-*nexin*. Следует заметить, что именно *PAI-1* обеспечивает до 60 % всей ингибиторной активности по отношению к активаторам плазминогена в плазме крови, тем самым определяя в большинстве случаев регуляцию и активность фибринолиза, препятствуя растворению тромбов, что повышает риск сосудистых осложнений и различных тромбоэмболий [28]. В настоящее время специфические аллели *4G* гена *PAI-1* связывают с более высоким уровнем и активностью активатора плазминогена, чем у гетерозигот или гомозигот по *5G*-аллелю с нормальной и низкой активностью последнего соответственно. При варианте *4G/4G* уровень *PAI-1* повышается на 25% [98, 369]. Частота встречаемости *4G*-аллеля в европейской популяции составляет 53-61 %. В нашем исследовании не была обнаружена взаимосвязь в группах заболевших и не заболевших гриппом женщин по гену *PAI-1:675 5G/4G*, одному из возможных генов-кандидатов, определяющих наследственную предрасположенность к сосудистым осложнениям и различным тромбоэмболиям [98, 369]. Однако при градации по степеням тяжести перенесенной инфекции обнаружена положительная ассоциация с мутантным генотипом *4G/4G*, наиболее ярко проявившаяся в группе с тяжелым гриппом, что также вносит вклад в объяснение тромбозов у пациенток с А(Н1N1)-ассоциированной пневмонией. Выявленный генотип повышает риск развития тяжелого гриппа в сравнении с неосложненными формами в 1,6 раза. Напротив, относительный риск выявления гетерозиготного генотипа

PAI-1:675 5G/4G при тяжелых формах гриппа в сравнении с легкими и среднетяжелыми формами гриппа составил соответственно 0,6, что доказывает протекторную роль последнего в отношении осложненного течения гриппа. В настоящее время существует мнение, что наиболее часто присутствующий полиморфизм 4 гуаноина (4G/5G) в промоторе PAI-1 ассоциируется с повышенной активностью PAI-1 и, как следствие, снижением активности фибринолиза [398]. При гомозиготном носительстве 4G-аллеля отмечается более высокая активность PAI-1, т. е. вариант 4G/4G ассоциируется с наибольшей активностью PAI-1, а вариант 5G/5G - с нормальной или низкой [204, 404]. Доказанная нами взаимосвязь *PAI-1:675* с развитием геморрагических осложнений при гриппе A(H1N1)pdm09 согласуется с исследованиями Воробьевой Н.А., Капустина С.И (2005), которыми проведен анализ полиморфизмов PAI-1 у женщин с развившимся ДВС-синдромом [28]. Оказалось, что генотипы *PAI-1 4G/4G* и *4G/5G* достоверно чаще встречались у больных с тяжелым прогрессирующим течением ДВС крови и значительной выраженностью симптомов органной дисфункции, что является характерным для тромбофилических состояний. Подобные результаты, но в отношении полиорганной недостаточности при септическом шоке, а также при менингококкцемии, были представлены некоторыми исследователями [261, 271], которые отмечают связь определенных полиморфных вариантов гена *PAI-1* с неблагоприятным исходом сепсиса. Ранее сообщалось о роли полиморфизмов гена протромбина, фибриногена, фактора V, наличие которых также коррелирует с увеличением тяжести сепсиса [287].

Следует особо отметить, при оценке молекулярно-генетических анализов с помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что наиболее тесно связанными с развитием тяжелого гриппа A(H1N1)pdm09 явились гетерозиготный генотип *F7:10976 GA* и гомозиготный генотип *PAI-1:6754G4G*, которые и вошли во вторую модель.

Таким образом, в группу генетического риска по развитию осложненного гриппа можно отнести носителей генотипов *GA F7* и *4G4G PAI-1*. В данную кате-

горию также необходимо включить резидентов с генотипами *F2:20210* и *F5:1691GA*, а также *F13:103GG* и *F13:103TT*.

При проведении совокупного анализа *HLA*-детерминант и генов-кандидатов нарушений гемостаза комбинация генотипов *DRB1*07*15*, *PAI-1:675 4G/4G* и *F7:10976 G/A* выявлена у 4,5% (3/67) беременных с тяжелой формой гриппа. У 1 пациентки с крайне тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm09 отмечено одновременное носительство генотипов *DRB1*16*16* и *PAI-1:675 4G/4G*. Сочетание *DRB1*01*01* с *PAI-1:675 4G/4G* у 3% (2/67) резидентов ассоциировалось с тяжелым течением гриппа [169, 170, 171].

Полученные нами факты согласуются с исследованиями Кострюковой Е.С. с соавт. (2011) [32], в которых на небольшом количестве тяжелых пациентов с гриппом A(H1N1)pdm09, включая 5 случаев с летальным исходом, был проведен совокупный анализ полиморфизмов генов предрасположенности к тяжелому течению респираторного заболевания, в том числе генов регуляции сосудистого тонуса, факторов свертывания крови (*F2* и фибриногена), сурфактантного протеина С, матриксной металлопротеиназы-1. У 13 из 25 пациентов обнаружены минорные аллели генов протромбина и фибриногена, предрасполагающих к развитию тромбофилии. У 14 из 25 пациентов были обнаружены как минимум 3 полиморфизма, ассоциированных с нарушениями в системе регуляции сосудистого тонуса. У всех 25 пациентов обнаружены полиморфизмы генов сурфактантного протеина С, матриксной металлопротеиназы-1. В ходе генетического тестирования удалось выявить группу из 12 пациентов, включающую 3 больных с летальным исходом, у которых были обнаружены полиморфизмы одновременно в 8 из 9 протестированных генов. Безусловно, для получения достоверных выводов необходимо проведение широкомасштабных эпидемиологических исследований.

Профессор Уманский К. Г. в 1987 году писал, что «презумпция невиновности вирусов определяется их убиквитарностью. Вирусы могут быть фактором, с помощью которого осуществляется коррекция взаимоотношений организма с меняющимися условиями среды. Но так как эти взаимоотношения контролируются иммунной системой, то вирусное заболевание можно считать болез-

нию адаптации, в которой определяющее значение имеет не сам вирус, а иммунный механизм «хозяина», или точнее, наследственная или приобретенная дефектность его иммунной системы. Иными словами, наличие вируса еще не предопределяет болезни, а вот наличие дефекта иммунной системы — при убиквитарности вирусов — предопределяет» [178].

Современные исследователи считают, что, несмотря на возможность широкого распространения мутаций в пределах идентифицированных генов, ассоциированных с повышенной чувствительностью к гриппу, следует признать, что важнейшим фактором остается эффективность презентации вирусных антигенов в пределах популяционных групп с различными типами *HLA* [151]. Одной из очевидных проблем считается, то, что при разработке противогриппозных вакцин необходимо учитывать возможность их «генетической» ориентации на крупные группы населения и вероятность слабой реакции – вплоть до ее отсутствия – на вакцинацию у людей с определенными гаплотипами *HLA* [151]. И в то же время основываясь на данных анализа генетических полиморфизмов, можно говорить о том, что в терапии гриппа – в условиях массовой заболеваемости, характерной для пандемий, – необходимо учитывать возможный характер осложненного течения заболевания, связанного с дефектом того или иного звена иммунитета и противовирусной защиты. Кроме того, масштабные исследования в области генетики популяций и чувствительности к гриппу свидетельствуют о том, что противоэпидемические мероприятия в различных регионах страны необходимо планировать в соответствии с генетическими особенностями населения. Таким образом, понимание генетических основ патологии инфекционных заболеваний, включая грипп, может существенно изменить как практику вакцинации среди групп риска, так и основы терапии [151].

Опыт эпидемии гриппа 2009 года продемонстрировал, что беременность усугубляет течение гриппа A(H1N1)pdm09. Беременные женщины более восприимчивы к гриппу, чем другая часть популяции (28% против 11,5%), заболевание гриппом беременных характеризуется большей частотой развития осложненных форм (до 9,4% против 3,8 % случаев в популяции) и более высокой летальностью

(до 0,12% против 0,05% в популяции) [14, 79]. В связи с этим интерес представляет поиск критериев для раннего прогнозирования развития тяжелых форм гриппа у беременных женщин. С помощью логистического регрессионного анализа [93] создана прогностическая модель, в которую вошли срок гестации, индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), заболевания сердечнососудистой системы и профилактические мероприятия в отношении гриппа. Применение метода бинарной логистической регрессии с целью прогноза осложненных форм гриппа еще раз подтвердило факты, полученные зарубежными и российскими исследователями, в том числе и нами, в области изучения конфаундеров тяжелого течения инфекции [172]. Анализ 33 случаев смерти пациентов от гриппа А(H1N1)pdm09 в октябре-ноябре 2009 г. в Забайкальском крае выявил, что наиболее значимым фактором риска смертельного исхода оказалось ожирение, которое регистрировалось у 2/3 умерших [95]. Ранее мы показывали, что вероятность развития пневмонии, ассоциированной с гриппом А(H1N1)pdm09, у беременных увеличивается в 2,4 раза при наличии избыточной массы тела и ожирения. Кроме того, избыток веса в гестационный период повышает риск тяжелого и осложненного течения гриппозной инфекции в 2 раза [16, 124]. Известно, что риск развития тяжелых и осложненных форм гриппа возрастает пропорционально увеличению срока гестации [353]. Исследовав популяцию россиянок, мы установили, что шанс заболеть тяжелой формой гриппа в III триместре по сравнению с I повышался в 15 раз, отношение шансов (ОШ) между I и II триместрами оказалось вдвое меньше (прирост в 7,5 раз), а риск развития осложнений в третьем триместре относительно второго увеличивался в 2 раза [16]. Вирус гриппа, поражая легкие, уменьшает доставку кислорода к сердечной мышце, которая еще больше нуждается в снабжении кислородом при лихорадке и тахикардии. Наличие сердечно-сосудистой патологии у беременных увеличивает шансы развития осложненного гриппа в 2,8 раза. С другой стороны, среди беременных с тяжелым течением вирусной инфекции данная патология встречалась в 2,5 раза чаще, чем у таковых с неосложненным гриппом [101]. Известно, что в эпидемическом очаге огромное значение имеют профилактические мероприятия. Анализ показал, что при отсутствии мер профилактики вероятность за-

болеть тяжелой формой гриппа увеличивается в 7 раз, среднетяжелой – в 5,6 раз [101]. То, что указанные признаки вошли в уравнение логистической регрессии, не означает, что при сравнении показателей их частоты встречаемости в изучаемых группах пациентов будут отмечаться статистически значимые различия. Причины включения подобных признаков в состав предикторов имеют иную природу скрытых взаимосвязей, которую и позволяют выявить многомерные методы статистического анализа, в частности, использованная бинарная логистическая регрессия [172].

Следует отметить, что бинарная логистическая регрессия отражает мультифакторность возникновения вариантов течения гриппа, не исключая при этом изолированного влияния генетических факторов [172].

Достоверными прогностическими критериями развития тяжелого и среднетяжелого гриппа у беременных в зависимости от полиморфизма гена *HLA DRB1* оказались аллели гена *DRB1 15**, *04**, *03**, далее по убыванию *DRB1 11**, *07**, *01**, *08**, включенные в третью модель.

Полученные уравнения бинарной логистической регрессии могут быть рекомендованы для стратификации индивидуального риска и доклинического прогнозирования течения гриппа, что послужит основой для определения объема и вида мер профилактики в эпидемический период.

Группы генетического риска осложненного течения гриппа по генам *HLA* и факторам свертывания крови должны быть включены в контингент обязательной вакцинации против гриппа.

Таким образом, проведенное исследование позволило уточнить особенности клинической картины гриппа *A(H1N1)pdm09* и его осложнений у беременных, дальнейшее течение беременности, акушерские и перинатальные исходы, а также разработать подходы к прогнозированию тяжелого течения и обосновать необходимость комплексного молекулярно-генетического обследования с целью коррекции лечебных и профилактических мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. Для осложненных форм гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных в сравнении с более легкими формами характерны начальные клинические симптомы (в порядке ранжирования): одышка (82,1%), кашель непродуктивный (83,4%), геморрагический синдром (20%), миалгия (44,6%) ($p < 0,05$). Установлены лабораторные критерии тяжелого течения гриппа у беременных: анемия (77,8%), лейкопения (21,4%) или лейкоцитоз (27,1%), тромбоцитопения (24,2%), гиперкоагуляция (29,2%), повышение активности АСТ (34,2%), увеличение КФК (7,8%) ($p < 0,05$).
2. Отсутствие профилактических мероприятий у беременных увеличивает риск развития тяжелых форм гриппа в 7 раз ($p < 0,05$). Эффективными превентивными мерами были ношение масок (ОШ 0,5: 95% ДИ 0,3-0,8), использование назального интерферона альфа-2b (ОШ 0,3: 95% ДИ 0,2-0,6) и умифеновира (ОШ 0,08: 95% ДИ 0,03-0,2). Ранняя (в течение 2 суток от начала заболевания) противовирусная, комбинированная антибактериальная терапия и респираторная поддержка снижают уровень материнской смертности.
3. Тяжелое течение гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных ассоциировано с развитием плацентарных нарушений, хронической гипоксии плода, гестационной анемии, маловодия, преждевременных родов, острого дистресса плода в родах, послеродовых геморрагических осложнений и эндометрита, частота которых была выше, чем в группах с неосложненными формами гриппа и незаболевшими женщинами ($p < 0,05$).
4. Значимыми факторами тяжелого течения гриппа у беременных, переживших критические состояния, являются: отсутствие профилактических мероприятий (ОШ 9: 95%ДИ 3,2-25,4), второй (ОШ 13,6: 95%ДИ 1,5-125) и третий (ОШ 17: 95%ДИ 1,8-156) триместр гестации, избыточная масса тела и ожирение (ОШ 2,7: 95%ДИ 1,0 -7,5), курение (ОШ 3,2: 95% ДИ 1,1-8,9), сопутствующие заболевания органов дыхания (ОШ 9,5; 95% ДИ: 2,5-35,9), наличие инфекций, передающихся половым путем (ОШ 20,6: 95% ДИ 4,6-

- 91,2). Значимыми факторами материнской смертности при гриппе А(Н1N1)pdm09 следует считать: позднее обращение за медицинской помощью и позднее начало этиотропной терапии, госпитализацию в профильный стационар спустя 5 сут от начала заболевания, отсутствие химиопрофилактики, отягощенный преморбидный фон.
5. В плацентах у беременных при тяжелом течении гриппа А(Н1N1)pdm09 в сравнении с неосложненными формами выявлены признаки хронической декомпенсированной плацентарной недостаточности (ОШ 2,2: 95% ДИ 1,7-5,1), среднего риска антенатального инфицирования (ОШ 2,6: 95% ДИ 1,4-4,5) и высокого риска гипоксического поражения ЦНС (ОШ 2,2: 95% ДИ 1,1-4,6).
 6. Наиболее низкий гестационный возраст, вес и оценку по шкале Апгар имели дети от матерей с тяжелым течением гриппа А(Н1N1)pdm09. У младенцев от женщин с тяжелым течением гриппа в раннем неонатальном периоде, в сравнении с новорожденными от беременных с неосложненными формами гриппа и незаболевшими, выявлена более высокая частота развития транзиторной гипербилирубинемии, транзиторной дисфункции миокарда, церебральной ишемии, ВЖК, судорожного синдрома и внутриутробной пневмонии.
 7. Носительство генотипов *PAI-1:675 4G/4G* и *F7:10976 G/A* повышает риск развития тяжелого гриппа у беременных в сравнении с неосложненными формами в 1,6 и 1,7 раза соответственно. Значимыми факторами риска геморрагических осложнений при беременности и в послеродовом периоде является носительство генотипа *F7:10976 G/A* (ОР 2,1: 95% ДИ 1,1-3,8) и генотипа *PAI-1:675 4G/4G* (ОР 3,5: 95% ДИ 1,7-7,2).
 8. Генотип *DRB1*07*15* (ОР 2,1: 95% ДИ 1,4-3) ассоциирован с высоким риском тяжелого течения гриппа А(Н1N1)pdm09 при беременности.
 9. Прогностическая модель тяжелого течения гриппа у беременных включает средовые факторы риска: срок гестации, индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы и профилактических мероприятий в отношении гриппа. Модель прогнозирования тяжелого течения гриппа

у беременных по генам-кандидатам нарушений гемостаза включает генотипы *F7:10976GA* и *PAI-1:6754G4G*. В модель развития тяжелой и среднетяжелой форм гриппа у беременных входят аллели гена *HLA DRB1* *15**, *04**, *03**, *01*, *07*, *08*, *11*, *13*.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимыми мероприятиями для снижения материнской смертности и уменьшения числа случаев тяжелых форм гриппа у беременных являются вакцинация женщин от гриппа со II триместра или на этапе прегравидарной подготовки, медикаментозная профилактика в очаге эпидемии, раннее начало этиотропной терапии и своевременная госпитализация беременных со среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа.
2. С целью улучшения исходов лечения и родоразрешения беременных с осложненными формами гриппа и ОРВИ целесообразно госпитализировать их в многопрофильные больницы на специально созданные акушерские койки, ведение пациенток осуществлять согласно Клиническому протоколу по лечению гриппа и его осложнений у беременных.
3. Беременных, находящихся во II и III триместрах гестации, курящих, с избыточной массой тела и ожирением, с сопутствующими заболеваниями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, инфекциями, передающимися половым путем, пренебрегающих превентивными мерами (вакцино- или химиопрофилактика, ношение масок) следует относить к группе высокого риска развития тяжелых форм гриппа A(H1N1)pdm09.
4. Грипп A(H1N1)pdm09, перенесенный во время беременности, является фактором риска развития в постэпидемическом периоде плацентарных нарушений, хронической гипоксии плода, гестационной анемии, маловодия, преждевременных родов и хронической гематометры в послеродовом периоде.
5. Новорожденных от матерей, перенесших грипп A(H1N1)pdm09, следует выделять в группу риска по развитию вегетовисцерального синдрома, транзиторной гипербилирубинемии, транзиторной дисфункции миокарда, церебральной ишемии, респираторного дистресс-синдрома, внутриутробной пневмонии.
6. Для индивидуального прогнозирования риска тяжелого течения гриппа A(H1N1)pdm09 у беременных целесообразно определять полиморфизм генов

кандидатов нарушений гемостаза и гена *HLADRBI*. Выявление генотипов *F7:10976G/A*, *PAI-1:675 4G/4G*, *DRB1*07*15* сопряжено с риском тяжелого течения гриппа. Носительство полиморфизмов *F7:10976G/A*, *PAI-1:675 4G/4G* при тяжелом течении гриппа ассоциировано с риском геморрагических осложнений при беременности и в родах.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АСТ – аспаргатаминотрансфераза
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- ВАР – врожденные аномалии развития
- ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВПр – врожденные пороки развития
- ВУИ – внутриутробное инфицирование
- ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДИ – доверительный интервал
- ДН – дыхательная недостаточность
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
- ЗРП - задержка роста плода
- ИВЛ - искусственная вентиляция легких
- ИМТ – индекс массы тела
- ИППП - инфекции, передаваемые половым путем
- КПИ – компенсаторно-приспособительные изменения
- КТГ - кардиотокограмма
- КФК – креатинфосфокиназа
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МКБ - международная классификация болезней
- ОДН - острая дыхательная недостаточность
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОР - относительный риск
- ОШ - отношение шансов
- ПН - плацентарная недостаточность

ПОН – полиорганная недостаточность

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПЭ – преэклампсия

РНК – рибонуклеиновая кислота

СЗП – свежезамороженная плазма

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ССС – сердечно-сосудистая система

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ХГП – хроническая гипоксия плода

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧСС - частота сердечных сокращений

ЭКГ - электрокардиография

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure, постоянное положительное давление в течение фазы вдоха и выдоха

Df - степень свободы

FDA - Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США

FiO₂ - fraction of inspired oxygen, фракция кислорода во вдыхаемом воздухе

HA – гемагглютинин

HLA – Human Leucocyte Antigens

Hb - гемоглобин

M – матриксный белок вируса гриппа

NA – нейраминидаза

NP – нуклеопротеин

NS – неструктурный белок вируса гриппа

IL - интерлейкины

IF γ - интерферон гамма

PaCO₂ - парциальное давление углекислого газа в артериальной крови

PaO₂ - парциальное давление кислорода в артериальной крови.

PB2, PA – белки полимеразного комплекса вируса гриппа

RT-PCR – полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

SpO₂ – сатурация кислорода

TCR - T- клеточный рецептор

Th - T-хелперы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Near miss и материнская смертность в Кемеровской области / М.Н. Сурина, Е.М. Зеленина, Н.В. Артымук // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2013. - №1(52). - С.3-7.
2. Авдеев, С.Н. Пневмония и острый респираторный дистресс-синдром, вызванные вирусом гриппа А/Н1N1 / С.Н. Авдеев // *Пульмонология*. – 2010. – Прил. Грипп А/Н1N1: уроки пандемии. - С. 32-46.
3. Автандилов, Г.Г. Основы количественной патоанатомии / Г.Г. Автандилов.– М., 2002. – 238с.
4. Айламазян, Э. К. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии / Э.К. Айламазян, М.С. Зайнулина Н.Н. Петрищев // *Акушерство и гинекология*. — 2007, № 5. — С. 38-42.
5. Акушерские и перинатальные исходы беременности, осложненной острой респираторной инфекцией в II триместре гестации / Д.А. Тарбаева, М.П. Костинов, С.А. Иозефсон [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 2. - С. 67-71.
6. Акушерство: национальное руководство / под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. - М., 2007. – 1200 с.
7. Анализ вспышки высокопатогенного гриппа А(Н1N1) в Забайкальском крае в 2009 г. / Л.Б. Кижло, А.Н. Емельянова, Э.Н. Калинина [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2011. – № 5. – С. 50–52.
8. Анализ факторов риска летального исхода у беременных и родильниц при тяжелом течении гриппа Н1N1/ И.Б. Заболотских, Г.А. Пенжоян, Т.С. Мусаева [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2010. — № 6. — С. 30—32.
9. Анисимова, Ю.Н. Инфекционно-токсический шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при гриппе у беременных / Ю.Н. Анисимова, Г.В. Трушкина // *Терапевтический архив*. – 1994. – № 56 (3). – С. 79-82.

10. Антоненко, М.В. ОРВИ и беременность / М.В. Антоненко . – М., 2006. – С. 135–140.
11. Баранов, В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранова ; под ред. В.С. Баранова. – СПб. : Н-Л, 2009. – 528 с.
12. Бектимиров, Т.А. Вакцинопрофилактика гриппа / Т.А. Бектимиров // Лечащий врач. – 2005. - № 9. – С. 44-46.
13. Белокриницкая, Т.Е. Акушерские и перинатальные исходы при осложненных формах гриппа А(Н1N1) у беременных / Т.Е. Белокриницкая, А.Ю. Трубицына // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - № 5. - С. 94-98.
14. Белокриницкая, Т.Е. Грипп А (Н1N1)pdm09 и беременность / Т.Е. Белокриницкая, Д.А. Тарбаева, А.Ю. Трубицына.- Новосибирск : Наука, 2014. - 160 с. : ил.
15. Белокриницкая, Т.Е. Грипп и беременность / Т.Е. Белокриницкая, К.Г. Шаповалов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 144 с.
16. Белокриницкая, Т.Е. Тяжелые формы гриппа у беременных: факторы риска, особенности клинического течения, профилактика / Т.Е. Белокриницкая, Д.А. Тарбаева, А.Ю. Трубицына // Врач. – 2013. - № 2. – С. 32-36.
17. Белокриницкая, Т.Е. Цитокины в системе мать-плод при синдроме задержки развития плода / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский // Акушерство и гинекология. - 1999. - № 5 .- С. 15-18.
18. Белоцерковцева, Л.Д. Проблемы ювенильной беременности / Л.Д. Белоцерковцева, Ю.И.Майер, Э.А. Симонян // Медицинская наука и образование Урала. - 2007. - № 4. - С. 6-8.
19. Бецукова, А.М. Сравнительная клиничко-лабораторная характеристика гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Бецукова Анжела Мухадиновна. – М. : ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013. – 24 с.
20. Богданов, И.Г. Иммунологические и генетические критерии прогнозирования гемокоагуляционных нарушений в раннем послеоперационном периоде : ав-

- тореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Богданов Илья Геннадьевич. – Чита, 2006. – 20 с.
21. Богданова А.С. Гемостазиологические и иммунологические особенности у детей с врожденными пороками развития и тромбофилиями : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Богданова Анна Сергеевна. – Чита, 2006. – 20 с.
 22. Болдырева, М.Н. HLA (класс II) и естественный отбор. "Функциональный" генотип, гипотеза преимущества "функциональной" гетерозиготности : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Болдырева Маргарита Николаевна. – М., 2007. – 47 с.
 23. Вакцинация беременных против гриппа : Федеральные клинические рекомендации. – М., 2015 – 42 с.
 24. Влияние полиморфизма генов на клиническое течение гриппа А/Н1N1 / А.Н. Емельянова, Петров А.А., Страмбовская Н.Н, [и др.] // Инфекционные болезни : материалы III Ежегодного конгресса по инфекционным болезням. – 2011. – Т.9, Прил. №1. – С. 118.
 25. Влияние полиморфных маркеров генов на развитие неблагоприятного течения гриппа / Н.О. Бокова, Н.Д. Юшук, К.Р. Дудина [и др.] // Инфекционные болезни : новости, мнения обучение. – 2013. – № 2.– С. 78-82.
 26. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Р.С. Козлов [и др.]. — М., 2010. — 90 с.
 27. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями вируса гриппа А/Н1N1 sw1 в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинина / Д.К. Львов, Е.И. Бурцева, А.Г. Прилипов [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2010. – № 4. – С. 3-7.
 28. Воробьева, Н.А. Роль генетического мониторинга системы гемостаза при тяжелом течении острого ДВС-синдрома / Н.А. Воробьева, С. И. Капустин // Экология человека . – 2005. - № 12. - С. 25-30.
 29. Врожденный грипп у плодов и новорожденных (современное течение, патогенез и патологическая анатомия) / В.Н. Серов, В.С. Музыкантова, О.Г. Фро-

- лова, Е.Н. Лопухина // АГ-Инфо (журнал российской ассоциации акушеров-гинекологов). - 2011. - № 4. - С. 6-15.
30. Вышковский, Г.Л. Регистр лекарственных средств России / Г.Л. Вышковский. - М. : Веданта, 2014. -434.
31. Генетический анализ вируса гриппа А H1N1 «пандемический» в условиях эпидемии / Е.С. Кострюкова, Н.Б. Захаржевская, П.А. Костин [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. – № 3. – С. 48-54.
32. Генетический полиморфизм CD14, TNF α и FCGR2A у больных гриппом А H1N1 в Забайкальском крае / А.А. Петров, Н.Н. Страмбовская, А.В. Говорин [и др.] // Медицинская иммунология. – 2011. - № 1. – С. 83-86.
33. Гергесова, Е.Е. Агрегация тромбоцитов, лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и группы крови АВ0 у больных гриппом А(H1N1)/2009 / Е.Е. Гергесова, Ю.А. Витковский, А.В. Солпов // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. – 2011. - №1. – С. 4-9.
34. Гладков, С.А. Беременность и грипп: патоморфологические проявления инфекции, вызванной вирусом А(H1N1) / С.А. Гладков // Журнал акушерства и женских болезней. - 2014. - Т. LXIII, № 3. - С. 26-35.
35. Глуховец, Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб. : ГРААЛЬ, 2002. – 448 с.
36. Говорка, Э. Плацента человека / Э. Говорка. — Варшава : Польское гос. мед. изд-во, 1970. - С. 471.
37. Гориков, И.Н. Изменение маточного кровотока и ультразвуковой структуры фетоплацентарного комплекса при гриппе А(H3N2) у женщин в II триместре беременности / И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2012. - № 45. - С. 74-78.
38. Гориков, И.Н. Морфологическое строение плаценты и состояние здоровья новорожденных с внутриутробным гриппом / И.Н. Гориков, В.И. Резник // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2008. — № 13. — С. 36-40.

39. Гориков, И.Н. Состояние здоровья новорожденных от матерей с гриппом А (H3N2) во время беременности / И.Н. Гориков, В.И. Резник // Дальневосточный медицинский журнал. — 2005. — № 2. — С. 48-50.
40. Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ / В.П. Малый, М.А. Андрейчин ; под ред. В.П. Малого, М.А. Андрейчина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 320 с.
41. Грипп А(H1N1)2009 Калифорния — reassortment of vRNAs — как медицинская проблема / А.А. Яковлев, Ю.С. Полушин, С.И.Котлярова [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2010. Сер. 11. — Вып. 3. - С. 56-65.
42. Грипп А(H1N1) и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия : информационное письмо Минздравсоцразвития России от 28.11.2009 г. № 24-5/10/2-9533.
43. Грипп у беременных. Клинические рекомендации (проект) Национального научного общества инфекционистов [Электронный ресурс]. — М., 2015. — 112 с. - Режим доступа: nnoi.ru/uploads/files/Gripp.pdf?PHPSESSID (25. 04. 2015).
44. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О.И. Киселев, О.М. Цыбалова, В.И. Покровский ; под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. – М. : Медицинское информационное агентство, 2012. – 496 с.
45. Деева, Э.Г. Грипп. На пороге пандемии : руководство для врачей / Э.Г. Деева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 208 с.
46. Долгушина, Н.В. Вирусные инфекции у беременных : Руководство для врачей / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария – Москва : Триада-Х, 2009. – 144 с.
47. Дорошенко, Е.М. Влияние гриппозной инфекции матери на развитие плода и здоровье новорожденного ребенка : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Дорошенко Елена Мечиславовна. — Л., 1986. - 23 с.

48. Дринецкий, В.П. Острые респираторные инфекции у детей и подростков: Практическое руководство / В.П. Дринецкий, Л.В. Осидак, Л.М. Цыбалова; под ред. О.И. Киселева. – СПб. : СпецЛит, 2003. – 182 с.
49. Едва не погибшие женщины (Near miss morbidity). Что помогло им выжить? Дефиниции и возможности прогноза / А.Ф. Михельсон, Е.Ю. Лебедеко, А.Н. Рымашевский [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2012. - № 1 (130). - С. 118-120.
50. Жаркин, Н.А. Грипп и вызванная им пневмония у беременных: уроки пандемии / Н.А. Жаркин, Н.Д. Подобед // Журнал практического врача акушера-гинеколога. - 2010. - Т. 1, № 18. - С. 11–15.
51. Жилинская, И.Н. Влияние гемагглютинаина вируса гриппа на эритроциты и тромбоциты / И.Н. Жилинская, Э.Ф. Деркачев, Л.А. Ляпина // Известия РАН. Сер. Биология. - 1999. - № 3. - С. 355-358.
52. Заболеваемость гриппом в январе-марте 2016 г. в РФ. Эпидемический и пандемический потенциал вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 / Е.И. Бурцева, И.Т. Федякина, Е.С. Кириллова [и др.] // Пульмонология. – 2016. - № 4. – С. 436 - 443.
53. Зайнулина, М.С. Тромбофилия: этиологический фактор или патогенетический аспект осложненного течения беременности? / М.С. Зайнулина, Е.А. Корнюшина, Д.Р. Бикмуллина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. - Т. LIX, Вып. 1. - С. 18-29.
54. Зарецкая, Ю.М. Клиническая иммуногенетика / Ю.М. Зарецкая. – М. : Медицина, 1983. – 208 с.
55. Иммуногенетические факторы, определяющие течение вирусных заболеваний с поражением респираторного тракта / Н.О. Бокова, Н.Д. Ющук, О.О. Знойко, К.Р. Дудина // Инфекционные болезни. – 2013. – Т.11, №1. – С. 78-86.
56. Иммуногенность вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной, штамм-А/СаШогша/7/2009/ (H1N1)v / В.В. Зверев, М.П. Костинов, Н.А. Михайлова [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2011. - № 3. – С. 20-23.

57. Интенсивная терапия : Национальное руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — Т. 1. - 960 с.
58. Интерпретация результатов кардиотокографии при беременности и в родах. Учебное пособие. / Т.Е. Белокриницкая, М.Н. Мочалова, Е.В. Казанцева [и др.]. - Чита, 2012. - 71 с.
59. Инфекции в акушерстве и гинекологии / под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.
60. Исходы тяжелого течения пандемического гриппа А/Н1N1/2009 / Е.А. Климова, Н.Д. Ющук, Г.Н. Кареткина [и др.] // Терапевтический архив. – 2010. - №11. – С.15-18.
61. Исходы тяжелых форм гриппа А(Н1N1)2009 у беременных / Е.В. Михайлова, Д.Ю. Левин, Н.А. Дубовицкая [и др.] // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 130.
62. Калиматова, Д.М. Маркеры эндотелиальной дисфункции у беременных, перенесших грипп во время беременности: динамика и прогностическая значимость / Д.М. Калиматова, Е.П. Шатунова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. — 2014. — № 1. — С. 142.
63. Калиматова, Д.М. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях / Д.М. Калиматова, Е.П. Шатунова // Практическая медицина. — 2015. — Т. 86, № 1. - С. 21-25.
64. Кареткина, Г.Н. Пандемический грипп: возможности профилактики и лечения / Г.Н. Кареткина // Врач. – 2009. – № 11. – С. 4-8.
65. Киселев, О.И. Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов / О.И. Киселев. – СПб. : Росток, 2011, – С. 210.
66. Киселев, О.И. Иммуносупрессия при беременности и риски при вирусных инфекциях / О.И. Киселев // Украинский биохимический журнал. – 2013. – Т. 85, № 6. – С. 53-74.

67. Климов, В.А. Инфекционные болезни и беременность / В.А. Климов. - М., 2009. - С. 262-265
68. Клиника и результаты лечения гриппа А у беременных / В.В. Лебедев, В.В. Малиновская, С.В.Зотов [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2015. - № 1 б. - С. 1182-1186.
69. Клинико-гемореологические особенности тяжелых форм гриппа у беременных / А.В. Романовская, В.В. Малеев, А.И. Давыдов [и др.] // Инфекционные болезни. — 2014. — Т. 12, № 4. — С. 43-47.
70. Клинико-лабораторная характеристика больных детей гриппом различных серотипов / О.В. Шлемева, Ю.В. Кулюкина, А.В. Панкратова [и др.] // Бюллетень медицинских интернет – конференций. - 2013. – Т. 3, № 2. – С. 193.
71. Клинико-лабораторная характеристика гриппа 2009 – 2011 гг. в Санкт – Петербурге / Л. В. Волощук, Л. В. Осидак, Е. Г. Головачева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. – № 2. – С. 32–38.
72. Клинико-морфологическая характеристика церебральной ишемии легкой степени тяжести у доношенных новорожденных с внутриутробной парагриппозной и микст-респираторной вирусной инфекцией / А.А. Григоренко, Т.В. Заболотских, И.Н. Гориков [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2014. — № 54. — С. 61—65.
73. Клинико-морфологические особенности течения внебольничных пневмоний в эпидемию гриппа А/Н1N1 / А.С. Герасимова, С.Ю. Митрошина, Н.В. Купрюшина [и др.] // Пульмонология. – 2012. - №4. – С. 50-55.
74. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1)pdm у беременных / А.М. Запольских, И.Н. Лыткина, И.В. Михеева [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2014. — № 1. — С. 66—73.
75. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постпандемический период / В.В. Малеев, Е. В. Михайлова Т. К., Чудакова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 186-192.

76. Клиническая характеристика гриппа А(Н1N1)09 и ассоциированной с ним пневмонии у беременных / Т.Е. Белокриницкая, К.Г. Шаповалов, А.Ю. Трубицына [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. —Т. 2, № 1. —С. 33—36.
77. Клиническая эффективность препарата умифеновир (арбидол*) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АР-БИТР / О.И. Киселев, В.В. Малеев, Э.Г. Деева [и др.] // Терапевтический архив. — 2015. - № 1. - С. 88-96.
78. Клинические аспекты внутриутробных пневмоний. Неонатальные потери инфекционного генеза / Т.М. Черкасова, О.В. Невская, О.В. Ремнева [и др.] / Вестник Новосибирского государственного университета. Сер. : Биология, клиническая медицина. - 2009. - Т. 7, № 2. - С. 66-71.
79. Клинические и патогенетические закономерности гриппа Н1N1/09/ под ред. проф. А.В. Говорина. – Новосибирск : Наука, 2015. — 303 с.
80. Клинические особенности течения вирусных инфекций дыхательных путей у женщин во время беременности / Е.А. Сандакова, Е.А. Садовниченко, И.В. Фельдблюм [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2012. — Т. 29, № 6. - С. 30-37.
81. Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных / Т.Е. Белокриницкая, Н.В.Ларёва, Ю.В. Пархоменко [и др.]. – Чита : ИИЦ ЧГМА, 2009. - 20 с.
82. Клиническое течение и исходы гриппа А(Н1N1) 2009 у беременных / Д.А. Тарбаева, М.П. Костинов, С.А. Иозефсон, Э.Д. Загородняя // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. - № 4. - 2011. – С. 71-76.
83. Комарова, Д.В. Плацентиты, вызванные вирусами гепатита / Д.В. Комарова, В.А. Цинзерлинг, Н.А. Куликова // Архив патологии. – 1993. – № 1 – С. 26-28.
84. Котикова, И.В. Акушерские и перинатальные исходы у курящих пациенток : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Котикова Ирина Викторовна. - М., 2010. 26 с.

85. Кошмелева, Е.А. Грипп А(Н1N1) в период гестации: течение беременности, родов, профилактика и лечение: автореф. дисс. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Кошмелева Елена Александровна. – Иркутск : ФГБУ, 2014. – 23 с.
86. Кузьмин, В.Н. Вирусные инфекции и беременность / В.Н. Кузьмин, Л.В. Адамян. — М. : Дипак, 2005. — 176 с.
87. Кузьмин, В.Н. Инфекции, передаваемые половым путем, в проблеме репродуктивного здоровья женщин / В.Н. Кузьмин //Лечащий врач. — 2009. — № 11. — С. 29-31.
88. Кузьмин, В.Н. Проблемы вируса гриппа Н1N1 и особенности заболевания у женщин во время беременности / В.Н. Кузьмин // Лечащий врач. – 2010. – № 1. – С. 66–68.
89. Лаврова, Д.Б. Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода / Д.Б. Лаврова, Г.А. Самсыгина, А.В. Михайлов // Педиатрия. - 1997. - № 3. - С. 94-99.
90. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик. - М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
91. Ларюшева, Т.М. Особенности течения беременности и родов у юных женщин / Т.М. Ларюшева, Т.Б. Лебедева, А.Н. Баранов // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - Т. LXI, № 1. - С. 106-112.
92. Лебеденко, Е.Ю. Мониторинг материнской и младенческой смертности в Ростовской области / Е.Ю. Лебеденко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 40.
93. Леонов, В.П. Логистическая регрессия. Основные понятия и возможности метода [Электронный ресурс] / В.П. Леонов. – Режим доступа : [//http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm](http://www.biometrika.tomsk.ru/logit_1.htm)
94. Лечение вирусно-бактериальных пневмоний у беременных и родильниц в период сезонного гриппа 2009 г. (многоцентровое исследование) / Г.П. Плотников, Д.Л. Шукевич, Ю.А. Чурляев [и др.] // Общая реаниматология. — 2010. - Т. VI, № 5. - С. 5-10.

95. Лузина, Е.В. Тяжелые респираторные осложнения как причина неблагоприятного исхода при гриппе А (H1N1sw 2009) у больных с ожирением / Е.В. Лузина, Н.В. Ларева // Пульмонология. – 2011. - № 3. – С. 96-100.
96. Лусс, Л.В. Грипп. Профилактика, диагностика, терапия / Л.В. Лусс, Н.И. Ильина ; под ред. Р.М. Хаитова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 120 с.
97. Львов, Д.К. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1: клиника, диагностика, лечение / Д.К. Львов, Л.В. Колобухина, Н.А. Малышев // Мед. газета. – 2009. – № 81. – С. 10-11.
98. Макацария, А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария. – М. : Медицинское информационное агенство, 2011. – 1056 с.
99. Малый, В.П. Грипп А/ Н1N1 как типичная эмерджентная инфекция: вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, лечение и профилактика / В.П. Малый // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – № 3, Спец. вып. – С. 10-22.
100. Маркеры системы HLA у больных респираторными инфекциями у рабочих нефтегазопромыслов севера Томской области / Н.Н. Ильинских, Е.Н. Ильинских, Е.В. Ямковая [и др.] // Актуальные проблемы современной науки : сб. науч. тр. - Томск, 2013. - С. 67-68.
101. Материнская смертность и акушерские случаи с высоким риском летального исхода при гриппе А(H1N1)2009 / Т.Е. Белокриницкая, Д.А. Тарбаева, Н.Н. Чарторижская, А.Ю. Трубицына // Доктор Ру. Гинекология эндокринология. – 2013. - № 1. - С. 64-68.
102. Матковский, В.С. Инфекционные болезни / В.С. Матковский, А.П. Казанцев. – СПб. , 1987. – С. 205 – 212.
103. Медикаментозная профилактика гриппа у беременных / Т.Е. Белокриницкая, В.Ф. Лига, А.Ю. Трубицына, Д.А. Тарбаева // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 11, № 4. - С. 31-36.
104. Медицинская генетика : учебное пособие : пер. с англ. / Р.Л. Ньюссбаум [и др.] ; под ред. Н.П. Бочкова.– М. : ГЭОТАР, 2010. – 624 с.

105. Мельникова, В.Ф. О поражении последа при гриппе / В.Ф. Мельникова, А.В., Цинзерлинг, О.А. Аксенов // Архив патологии. – 1987. – № 9. – С. 19-25.
106. Милованов, А.П. Прогнозирование состояния здоровья детей по результатам патогистологического исследования плацент. Метод. рекомендации / А.П. Милованов. – М., 2002. – 52 с.
107. Милованов, А.П. Пути снижения акушерских потерь / А.П. Милованов, Е.Ю. Лебеденко, А.Ф. Михельсон // Акушерство и гинекология. – 2012. - № 4-1. - С. 74-78.
108. Милованов, А.П. Роль пандемии гриппа А (H1N1) 2009 года в глобальном увеличении материнской смертности / А.П.Милованов, И.М.Расстригина, Е.А.Помазанова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2014. - Т. 13, №4. - С. 70–73.
109. Мироманова, Н.А. Особенности иммунитета и гемостаза у детей при некоторых инфекционных заболеваниях, отягощённых и неотягощённых тромбофилией : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.16 / Мироманова Наталья Анатольевна. – 2006. – 21 с.
110. Мироманова, Н.А. Патогенетические особенности гриппа А(H1N1)pdm09 у детей : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.03.03 / Мироманова Наталья Анатольевна. – 2015. – 44 с.
111. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозных тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии / И.В. Залуцкий, А.А. Машевский, Р.М. Смолякова [и др.] // Онкологический журнал. — 2007. — № 2 (2). — С. 1–18.
112. Молекулярно-генетические детерминанты тяжелого осложненного гриппа А(H1N1) у беременных / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская, С.Д. Дагбаева // Дальневосточный медицинский журнал - 2014. - № 4. - С. 15-18.
113. Молекулярно-генетические факторы патогенности вируса гриппа А(H1N1)pdm09 / В.В. Цветков, Э.Г. Деева, Д.М. Даниленко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — Т. 19, № 4. — С. 4—11.

114. Морфологическое исследование плаценты в прогнозировании течения постнатального периода при гриппе А(Н1N1)pdm09 / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, Л.И. Анохова, А.Ю. Трубицына // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2014. - № 3.- С. 69-73.
115. Мутации в генах человека, повышающие риск тяжелого течения гриппозной инфекции / О.И. Киселев, А.Б. Комиссаров, О.С. Коншина // Microbiology Independent Research Journal. - 2015. - Vol. 2, № 1. - P. 1-9.
116. Новиков, Ю.К. Современные подходы к лечению пневмоний / Ю.К. Новиков // Русский медицинский журнал. - 2002. - № 5. - С. 251-255.
117. О материнской смертности в Российской Федерации в 2009 году : письмо Минздравсоцразвития РФ от 21.02.2011 N 15-4/10/2-1694.
118. О пандемии гриппа А/Н1N1 у иммунодепрессивных лиц в Санкт-Петербурге (апрель-декабрь 2009 г.) / А.А. Яковлев, А.Г. Рахманова, В.А. Цинзерлинг [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии,. – 2010. – Т. 2, № 1. - С. 94-101.
119. О применении противовирусных препаратов у женщин в период беременности и в послеродовой период при лечении гриппа, вызванного вирусом типа А/Н1N1. Временные методические рекомендации : информационное письмо № 24-0/10/1-5039 от 25.08.2009 г.
120. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году : Государственный доклад.—М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. — 456 с.
121. Об итогах пандемии гриппа А/Н1N1/09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009-2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010-2011 гг. : информационное письмо №01/5578-10-32 от 13.04.2010 г.
122. Об усилении мероприятий в группах риска в период пандемического распространения гриппа : информационное письмо № 01/16326-9-23 от 01.11.2009 г.
123. Онищенко, Г.Г. Эпидемическая ситуация по гриппу, вызванному высокопатогенным вирусом типа А(Н1N1) в Российской Федерации и в мире / Г.Г. Онищенко // Микробиология. – 2010. - № 1. - С. 3-9.

124. Осложненные формы гриппа А/Н1N1(2009) у беременных / Т.Е. Белокриницкая, К.Г. Шаповалов, А.Ю. Трубицына [и др.] // Клиническая медицина. — 2013. - № 7. - С. 48-52.
125. Особенности клинико-рентгенологических проявлений пневмонии у больных гриппом А/Н1N1 / О.М. Серебрякова, Е.Н. Романова, А.В. Говорин [и др.] // Клиническая медицина. - 2012. - № 6. - С. 70-72.
126. Особенности современного гриппа / Н.А. Малышев, М.В. Базарова, Г.Н. Кареткина [и др.] // Диагностика и лечение. – 2014. - № 4. - С. 43-51.
127. Особенности современного течения ОРВИ [Текст] / гриппа в условиях эпидемического подъема и эффективность противовирусной терапии у пациентов с гриппом А/Н1N1/-sw / С.Н. Орлова, Н.Н. Шибачева, Т.И. Довгалюк [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – № 5. – С. 51–58.
128. Особенности течения гриппа А(Н1N1) у беременных в период вспышки высокопатогенного гриппа в г. Чите в 2009 г. / А.Н. Емельянова, Л.Б. Кижло, Е.В. Шуняева [и др.] // Итоги эпидемии гриппа А(Н1N1) : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. — Чита, 2010. — С. 35—37.
129. Особенности течения ОРВИ и гриппа А/Н1N1/2009 у беременных / Е.В. Михайлова, И.А. Салов, Д.Ю. Левин [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9, № 2. – С. 89–92.
130. Особенности течения свиного гриппа у погибших беременных и в случаях, едва не завершившихся летальным исходом / Т.Е. Белокриницкая, Д.А. Тарбаева, А.Ю. Трубицына [и др.] // Лечащий врач. — 2013. — № 3. — С. 31—36.
131. Острый респираторный дистресс-синдром : практ. руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. – М. : Литера, 2007. – 232 с.
132. Павлов, А.Д. Эритропоз, эритропозин, железо. Молекулярные и клинические аспекты / А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев. – М. : Гэотар-Медиа, 2011. – 304 с.
133. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствие ранней этиотропной терапии как фактор риска разви-

- тия тяжелых форм заболевания / Л.В. Колобухина, Л.Н. Меркулова, М.Ю. Щелканов [и др.] // Терапевтический архив. – 2011. - №9. – С. 48-53.
134. Пандемия гриппа в России как часть глобального распространения гриппа А(Н1N1)pdm09 в 2009-2011 гг. / Л. С. Карпова, М. Ю. Пелих, К. А. Столяров [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2012. - №6. – С. 26-30.
135. Петров, А.А. Патогенетическое и клиническое значение носительства полиморфизмов TNF G-308A и CD14 C -159T у больных пандемическим гриппом А Н1N1 в Забайкальской популяции / А.А. Петров // Медицина завтрашнего дня : материалы девятой регион. межвуз. науч.-практ. конф. молодых ученых (Чита, 21-24 апр. 2010 г.). – Чита, 2010. – С. 113.
136. Плотникова, М.А. Мультиплексные методы определения вирусиндуцированной экспрессии цитокинов на основе микрочипов и ПЦР : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.02.02 / Плотникова Марина Александровна. – СПб., 2014. – 23 с.
137. Пневмонии в период пандемии гриппа А/Н1N1sw1 // под редакцией Ю.С. Ландышева, В.А. Доровских. – Благовещенск : ОАО ПКЗ Зезя. - 2011. – 172 с.
138. Полиморфизм генов FII, TF, FV и MTHFR у больных с летальным исходом гриппа А/Н1N1 в Забайкальском крае / А.А. Петров, Ю.А. Витковский, Н.Н. Чарторижская [и др.] // Молекулярная медицина. - 2012. - № 2. - С. 46-9.
139. Полиморфизм генов-кандидатов нарушений гемостаза у беременных, перенесших грипп А(Н1N1)pdm2009 / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская, Л.И. Анохова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2014. - № 4. - С. 46-50.
140. Попов, А.Ф. Грипп у беременных / А.Ф. Попов, О.И. Киселев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 3. — С. 40—43.
141. Попова, Н. Г. Состояние иммунитета у детей раннего возраста на фоне гриппа А/Н1N1 / Н.Г. Попова, С.В. Гевондян, Н.Н. Степанова // Итоги эпидемии гриппа А Н1N1 : материалы Всерос. науч. практ. конф. с междунар. участием (г. Чита, 26 - 27 окт. 2010г.). – Чита, 2010. - С. 63-64.

142. Поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа A/California/7/2009(H1N1)v у иммунизированных беременных / М.П. Костинов, А.И. Кусельман, Ю.А. Дагиль [и др.] // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, № 6 — С. 527-532.
143. Проблема гриппа сегодня и завтра / О.В. Кладова, Т.Ф. Погодина, Е.В. Замахина, В.Ф. Учайкин // Детские инфекции. — 2007. — Т. 6, № 3. — С. 54–57.
144. Прогностическое значение некоторых клинических и лабораторных показателей у больных пневмонией во время пандемии гриппа типа А(H1N1) / А.В. Говорин, В.В. Горбунов, С.А. Лукьянов, Е.Н. Романова // Пульмонология. — 2011. - №1. — С. 41-45.
145. Радзинский, В.Е. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В.Е. Радзинский, А.П. Милованов. — М : Медицинское информационное агентство, 2004. — 393 с.
146. Распространение нового пандемического вируса гриппа А H1N1v в России / Д.К. Львов, Е.И. Бурцева, М.Ю. Щелканов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2010. — № 3. — С. 4-9.
147. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. - М. : Медиасфера, 2002. - 312 с.
148. Редкие симптомы (диарея, менингизм, геморрагический синдром) у больных гриппом различных субтипов / Е. В. Эсауленко, К. О. Стуколкин, Н. В. Дунаева [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. — 2013. — Т.1, № 71. — С. 93–97.
149. Рекомендации по организации и проведению вакцинации беременных и родильниц против гриппа А (H1N1) : информационное письмо №15-4/3108-07 от 11 декабря 2009 г.
150. Розенштраух, Л.С. Рентгенодиагностика заболеваний органов дыхания / Л.С. Розенштраух, Н.И. Рыбакова, М.Г. Виннер. — М., 1987. — 639 с.
151. Роль генетического разнообразия населения в демографических последствиях пандемии гриппа 2009/2013 гг. / М.Н. Дмитриева, Л.С. Карпова, О.С.

- Коншина [и др.] // Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2014. - № 6. - С. 42-46.
152. Романова, Е.Н. Пневмонии у больных гриппом А/Н1N1/09: клинико-патогенетические закономерности и исходы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.04 / Романова Елена Николаевна. – Чита, 2014. – 46 с.
153. Романовская, А.В. Влияние гриппа на течение беременности, развитие плода и состояние здоровья новорожденного / А.В. Романовская, В.В. Малеев, Н.Ф. Хворостухина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 2. - С. 49-53.
154. Руководство Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей. — 2011. — С. 152.
155. Савченко, Н.А. Клинико-генетические аспекты острых стенозов гортани, трахеи и бронхов при острых респираторных вирусных инфекциях у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Савченко Нина Анатольевна. – СПб., 1994. - 15 с.
156. Салов, И.А. Проблема ОРВИ и гриппа А(Н1N1swin) в современном акушерстве / И.А. Салов, А.В. Романовская, Е.В. Михайлова // Саратовский научно-медицинский журнал – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 218–223.
157. Свистунова, Н.В. Клинические особенности современного гриппа и сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / Свистунова Наталья Владимировна. – Пенза, 2014. – 24 с.
158. Сигуа, Д.Ш. Перинатальные исходы после перенесенной матерью гриппозной инфекции / Д.Ш. Сигуа // Акушерство и гинекология. - 2002. - № 2. - С. 50-51.
159. Синопальников, А. И. Грипп / А.И. Синопальников, Ю.Г. Белоцерковская // Лечащий врач. – 2007. – № 8. – С. 16–21.
160. Сиротина, З.В. Внутриутробная пневмония / З.В. Сиротина // Здоровоохранение Дальнего Востока. - 2015. - № 3 (65). - С. 75-80.

161. Случай тяжелого течения заболевания, вызванного штаммом вируса гриппа А Н1N1, у молодой женщины / А.А. Петров, А.Н. Емельянова, Н.Н. Чарто-рижская [и др.] // Инфекционные болезни. – 2012. – Т.10, №2. – С. 90-94.
162. Смородинцев, А.А. Гипотезы и факты о происхождении пандемических штаммов вируса гриппа А / А.А. Смородинцев // Вопросы вирусологии. – 1975. – № 1. – С. 105–113.
163. Состояние здоровья новорожденных, рожденных от женщин, перенесших грипп А(Н1N1/09) во время беременности / Е.В. Михайлова, М.Л. Чехонацкая, Н.А. Дубовицкая [и др.] // Бюллетень медицинской интернет-конференции. – 2011. – Том 1, Выпуск 1. – С. 40.
164. Сравнение пандемии гриппа в России 2009–10 гг. с последующими эпидемиями с участием гриппа А(Н1N1) pdm09 (2011-2014 гг) / Л.С. Карпова, А.А. Соминина, М.Н. Дмитриева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2014. - № 79(6). – С. 8-9.
165. Сравнительное изучение чувствительности клеточных линий различного происхождения к вирусам пандемического гриппа Н1N1v, вирусам гриппа птиц, свиней и человека / Д.М. Даниленко, Т.Д. Смирнова, Т.М. Гудкова [и др.] // Вопросы вирусологии. - 2011. - № 6. - С. 14-19.
166. Страмбовская, Н.Н. Влияние носительства первичных тромбофилий на течение ишемического инсульта / Н.Н. Страмбовская, Ю.А. Витковский // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. – 2008. – №3 (61). – С. 156-157.
167. Тарбаева, Д. А. Анализ течения беременности и перинатальных исходов на фоне гриппа А(Н1N1) 2009 / Д. А. Тарбаева, С. А. Иозефсон, Э. Д. Загородняя // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. - № 2. - С. 43-45.
168. Тарбаева, Д.А. Генетические предикторы тяжелого осложненного гриппа А(Н1N1) у беременных / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2015.- № 5. - С. 56-60.
169. Тарбаева, Д.А. Генетический полиморфизм HLA DRB1 специфичностей у беременных с гриппом АН1N1pdm2009 / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая

- // Известия Самарского научного центра Российской академии наук.-2014.- № 4.- С. 63-68.
170. Тарбаева, Д.А. Полиморфизм генов HLA DRB1 у беременных с тяжелым течением гриппа A(H1N1)pdm2009 / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая // Дальневосточный медицинский журнал. - 2015. - № 3. - С. 33-36.
171. Тарбаева, Д.А. Протекторная и предиктивная роль генетического полиморфизма локуса HLAII DRB1 при гриппе A(H1N1)pdm2009 у беременных / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. - 2015. - № 2. – С. 89-92.
172. Тарбаева, Д.А. Модель прогнозирования тяжелых форм гриппа у беременных / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, Д.М. Серкин // Мать и Дитя в Кузбассе. - 2015. - № 3 (62). - С. 24-27.
173. Трифонов, И. Грипп и беременность / И. Трифонов // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 35-37.
174. Тромбофилии и пути совершенствования антитромботической профилактики и терапии при беременности / З.С. Баркаган, Е.Ф.Котавщикова, Г.В. Сердюк [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2004. — № 5. — С. 62-68.
175. Трубицына, А.Ю. Беременность и роды при тяжелых осложненных формах гриппа A(H1N1) : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01 / Трубицына Анна Юрьевна. – Иркутск : ФГБУ, 2013. – 22 с.
176. Трубникова, Л.И. Катастрофический вклад эпидемии гриппа в показатель материнской смертности Ульяновской области / Л.И. Трубникова, В.Ю. Жданова, В.Д. Таджиева // Мать и дитя : материалы XI Всерос. форума. – М., 2010. - С. 639-640.
177. Ультразвуковая биометрия плода при физиологически развивающейся беременности (нормативы и сравнительная точность) / В.Н. Демидов, Б.Е. Розенфельд, С.М. Воеводин [и др.] // Sonoace International. – 2001. – Вып. 8. Русская версия. – С. 50-59.
178. Уманский, К.Г. Презумпция невиновности вирусов / К.Г. Уманский // Химия и жизнь. – 1979. - № 5.

179. Фаррахов, А.З. Первый опыт работы с пандемическим гриппом тяжелого течения, осложненным пневмонией / А.З. Фаррахов, Р.К. Голубева, А.А. Визель // Вестн. Современной клинической медицины. - 2009. - № 2 (4). - С. 4-11.
180. Филлипов, О.С. Плацентарная недостаточность / О.С. Филлипов - М. : Мед-пресс-информ, 2009. - 160 с.
181. Фукс, М.А. Ультразвуковая диагностика у беременных группы риска по внутриутробному инфицированию / М.А. Фукс, А.Н. Грибань // Акушерство и гинекология. - 1991. - № 8. - С. 37-40.
182. Характеристика репродуктивных исходов в очаге пандемии гриппа АН1N1 (2009) / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, А.Ю. Трубицына, Е.А. Кошмелева // Вестник НГУ. – 2013, Том 11 (1). – С. 131-135.
183. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) : практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб. : Элби, 2002. — 352 с.
184. Цыбалова, Л. М. Значение гетерогенности человеческой популяции по антигенам гистосовместимости и некоторых экологических факторов для эпидемического процесса при гриппе и ОРЗ : дис. ... д-ра мед. наук / Цыбалова Людмила Марковна. - СПб., 2003. - 329 с.
185. Чарторижская, Н.Н. Анализ случаев материнской смертности при гриппе А(Н3N1) / Н.Н. Чарторижская, Т.Е. Белокриницкая // Итоги эпидемии гриппа А(Н1N1) : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием.— Чита, 2010. — С. 48-50.
186. Чарторижская, Н.Н. Патологическая анатомия материнских смертей при высокопатогенном гриппе А(Н1N1) / Н.Н. Чарторижская, Т.Е. Белокриницкая // Итоги эпидемии гриппа А(Н1N1) : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием - Чита, 2010. - С. 50-53.
187. Частота встречаемости генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями гемостаза у беременных, перенесших грипп А(Н1N1)PDM2009

- / Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская, Л.И. Анохова // Мать и Дитя в Кузбассе. - 2014. - № 3. - С. 50-54.
188. Черданцев, А.П. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных: руководство для врачей / А.П. Черданцев, М.П. Костинов, А.И. Кусельман. — 2-е изд., доп. — М., 2014.
189. Черняев, А.Л. Пандемия гриппа А/Н1N1 2009 года: эпидемиология, клиника, патологическая анатомия / А.Л. Черняев // Пульмонология. – Прил. Грипп А/Н1N1 : уроки пандемии. – 2010. - С. 47-52.
190. Чечулина, О.В. Особенности течения беременности и родов у юных женщин / О.В. Чечулина // Практическая медицина. – 2010. - № 2(41). - С. 60-62.
191. Чистякова Г.Н. Иммунологические аспекты беременности в подростковом возрасте / Г.Н. Чистякова // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2012. - № 4(41). - С. 69-70.
192. Чучалин, А.Г. Грипп: уроки пандемии (клинические аспекты) / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – Прил. : Грипп А/Н1N1: уроки пандемии. – 2010. – С. 3–8.
193. Чучалин, А.Г. Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 5-8.
194. Шабалов, Н.П. Неонатология : учебное пособие / Н.П. Шабалов. – М. : МЕД-пресс-информ, 2006. - Т. 1. – 608 с.
195. Шаповалов, К.Г. Ретроспективное исследование характера микрофлоры и ее чувствительность к антибактериальным препаратам у больных с тяжелыми пневмониями на фоне гриппа А(Н1N1) / К.Г. Шаповалов, А.В. Малярчиков, Ж.С. Бурдинская // Итоги эпидемии гриппа А(Н1N1) : материалы Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием - Чита, 2010. - С. 102-103.
196. Шварц, В. Физиологическая и патологическая роль рецепторов врожденной иммунной системы жировой ткани / В. Шварц, Б. Колберг // Патологическая физиология и экспериментальная медицина. – 2010. - № 3. – С. 45-51.
197. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. — М. : Триада-Х, 2008. — 816 с.

198. Эпидемиологическая ситуация по гриппу А (H1N1)/09 в Забайкальском крае в 2009-2010 годах / С.Э. Лапа, Н.Н. Родина, Е.М. Скрипченко [и др.] // Итоги эпидемии гриппа АН1N1 : материалы Всерос. науч. практ. конф. с международным участием (Чита, 26-27 окт. 2010г.). – Чита, 2010. – С. 154-157.
199. Эффективность вакцинации против гриппа во время беременности / О.Ф. Серова, А.П. Черданцев, С.С. Семенова [и др.] // Фарматека. — 2015. — № 3. — С. 51-57.
200. Юдина, Е.В. Основы пренатальной диагностики / Е.В. Юдина, М.В. Медведев. – М. : Реальное время, 2002. – 184 с.
201. Ющук, Н.Д. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров ; под ред. Н.Д Ющук, Ю.Я. Венгерова. – М., 2009. – С. 1049.
202. Янковская, Н.И. Перинатальные факторы риска возникновения внутриутробных пневмоний / Н.И. Янковская // Актуальные вопросы педиатрии : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием. - Пермь, 2015. - С. 155-159.
203. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia / S. Hewagama, S.P. Walker, R.L. Stuart [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50 (5). – P. 686-690.
204. 4G/5G promoter polymorphism in the plasminogen-activator -inhibitor-1 gene and outcome of meningococcal disease. Meningococcal Research Group / P.W. Hermans, M. L Hibberd, R. Booy [et al.] // Lancet. — 1999. — Vol. 354, № 9178. — P. 556—560.
205. A cross-sectional study of maternity care providers and women's knowledge, attitudes, and behaviours towards influenza vaccination during pregnancy / A. Tong, A. Biringer, M. Ofner-Agostini [et al.] // J. Obstet. Gynecol. Can. – 2008. – Vol. 30. – P. 404-410.
206. A large, population-based study of 2009 pandemic Influenza A virus subtype H1N1 infection diagnosis during pregnancy and outcomes for mothers and neo-

- nates / C. Hansen, S. Desai, C. Bredfeldt [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 206. — № 8. - P. 1260-1268.
207. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome / M. Antonelli, G. Conti, A Esquinas [et al.] // *Crit. Care. Med.* — 2007. — Vol. 35. — N 1. — P. 18-25.
208. Acute respiratory distress in adults / D.G. Ashbaugh, D.B. Bigelow, T.L. Petty [et al.] // *Lancet.* - 1967. - № 2. - P. 319-323.
209. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition / V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson [et al.] // *JAMA.* — 2012. — Vol. 307, № 23. — P. 2526-2533.
210. Adaptation of an H7N7 equine influenza A virus in mice / K. Shinya, S. Watanabe, T. Ito [et al.] // *J. Gen. Virol.* - 2007. – Vol. 88. – P. 547-553.
211. Adaptive mutations resulting in enhanced polymerase activity contribute to high virulence of influenza A virus in mice / T.Rolling, I.Koerner, P.Zimmermann, [et al.] // *J. Virol.* – 2009. – Vol. 83(13). – P. 6673-6680.
212. Al Hajjar, S. The first influenza pandemic of the 21st century / S.Al Hajjar, K. McIntosh // *Ann. Saudi. Med.* – 2010. – Vol. 30. - № 1. – P. 1-10.
213. An emerging «maternal near-miss syndrome»: narratives of women who almost died during pregnancy and childbirth: Department of obstetrics and gynecology, university of campinas, Campinas, Brazil / J.P. Souza, J.G. Cecatti, M.A. Parpinelli [et al.] // *Birth.* – 2009. – Jun. № 36 (2). – P. 149–158.
214. Antigenic and genetic variation in influenza A (H1N1) virus isolates recovered from a persistently infected immunodeficient child / E. Rocha, N. Cox, R. Black [et al.] // *J. Virol.* – 1991. – Vol. 65 (5). – P. 2340–2350.
215. Asian nfluenza A in Boston, 1957 — 1958.1 Observations in thirty-two influenza-associated fatal cases / CM. Martin, CM.Kunin, L.S. Gottlieb [et al.] // *AMA Arch. Intern. Med.* – 1959. – Vol. 103. – P. 515-531.

216. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection / M. Lin, H. Tseng, J. Trejaut [et al.] // *BMC Medical Genetics*. - 2003. - Vol. 4. - P. 9.
217. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome / P. J. Garred, J. Strom, L. Quist [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 188. - № 9. — P. 1394—1403.
218. Automated mortality monitoring in Scotland from 2009 / AP. Wagner, E, McKenzie, C. Robertson [et al.] // *Euro Surveill.* – 2013. - № 18. - P. 20451.
219. Baskett, T.F. Severe obstetric maternal morbidity: a 15-year population-based study / T.F. Baskett, C.M. O'Connell // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2005. – Vol. 25. - № 1. – P. 7–9.
220. Bearman, G.M. Treatment of severe cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza: review of antivirals and adjuvant therapy. Division of Infectious Diseases [Electronic resource] / G.M. Bearman, S. Shankaran, K. Elam // Richmond, VA, USA : Virginia Commonwealth University Medical Center, 2010. – Vol. 2 – P. 152-156. – Mode of access : gbearman@mcvh-vcu.edu Recent Pat Antiinfect Drug Discov.
221. Bembenek, A.E. Could the fetus' exposure to influenza increase the risk of schizophrenia in adult life? / A.E. Bembenek // *Psychiatr Pol.* – 2005. – Vol. 39 (2). – P. 272-283.
222. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy / T. Svensson, F. Granath, O. Stephansson [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* - 2011. - Vol. 20, № 10. - P. 1030-1034.
223. Blanchard-Rohner, G. Vaccination during pregnancy to protect infants against influenza: Why and why not? / G. Blanchard-Rohner, C.A. Siegrist // *Vaccine.* – 2011. – № 29. – P. 7542-7550.
224. Boon, L.H. Influenza A(H1N1)2009 (Swine Flu) and Pregnancy / L.H. Boon, M.A. Tahir // *J. Obstet. Gynaecol. India.* — 2011. — Vol. 61. — № 4. — P. 386-393.

225. Bousquet, J. Prevention of recurrent respiratory tract infections in children using a ribosomal immunotherapeutic agent: a clinical review / J. Bousquet, A. Fiocchi // *Paediatr. Drugs.* - 2006. - № 8 (4). – P. 235–2431.
226. Brown, CM. Severe influenza A virus (H1N1) infection in pregnancy / CM. Brown // *Obstet. Gynecol.* — 2010. — Vol. 115. — P. 412-414.
227. Brydak, L.B. Vaccination against influenza in pregnant women / L.B. Brydak, A. Nitsch-Osuch // *Acta. Biochim. Pol.* — 2014. — Vol. 61. — № 3. — P. 589-591.
228. Bulletin World Organization [electronic resource]. – Mode of access : – <http://www.who.int/bulletin/ru> (date of address 12 dec. 2013).
229. Cate, T.R. Clinical manifestations and consequences of influenza / T. R. Cate // *The American Journal of Medicine.* – 1987. – Vol. 82. – P. 15–9.
230. CDC. 2009 H1N1 vaccination recommendations / Centers for Disease Control 2009 [Electronic resource]. - Mode of access : <http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/acip.htm>. (cited 2011 May 9).
231. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians [Electron resource]. – URL. – Mode of access: http://www.cdc.gov/h1n1/clinical_pregnant_guidance.htm. (June 30, 2009).
232. 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 [Electron resource]. — Oct 23, 2009. - Mode of access : URL: http://www.flu.gov/professional/hospital/pregnant_antiviral_message.htm (24.11.2009).
233. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection / E. Bautista, T. Chotpitayasunondh, Z. Gao [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1708-1719.
234. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus infection / Writing committee of WHO consultation on clinical aspects on pandemic (H1N1) 2009 influenza // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1708-1719.
235. Coffey, V.P. Maternal influenza and congenital deformities: a prospective study / V.P. Coffey, W.J. Jessop // *Lancet.* — 1959. — Vol. 2. — P. 935-938.

236. Correlates of severe disease in patients with 2009 pandemic influenza (H1N1) virus infection / R. Zarychanski, T.L. Stuart, A. Kumar [et al.] // *CMAJ*. – 2010. – 182. – P. 257-64.
237. Critical care services and 2009 H1N1 influenza in Australia and New Zealand [Electronic resource] / S.A. Webb, V. Pettila, I. Seppelt [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361(20). – P. 1925–1934. – Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19815860>
238. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study [Electronic resource] // *Br. Med. J.* - 2010. - Vol. 340. - P. 1279. - Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ANZIC%20Influenza%20Investigators%20and%20Australasian%20Maternity%20Outcomes%20Surveillance%20System%5BCorporate%20Author%5D> (28. 04. 2015).
239. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada / A. Kumar, R. Zarychanski, R. Pinto [et al.] // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302. – P. 1872–1879.
240. De La Veda, F.M. Genome-wide association mapping and rare alleles : from population genomics to personalized medicine [Electronic resource] / F.M. De La Veda, C.D. Bustamante, S.M. Lear. – Mode of access: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21121034> (date of address 12 oct. 2013).
241. Deaths and hospitalisations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) — Greece, May 2009 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* - 2010. – Vol. 59 (22). – P. 682-686.
242. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza / K.T. Shiley, G. Nadolski, T. Mickus [et al.] // *Infect. Control. Hosp.Epidemiol.* – 2010. - Vol. 31(7). – P. 676-682.
243. Doll, R. Asian influenza in pregnancy and congenital defects / R. Doll, A. B. Hill, J.Sakula // *Br. J. Prev. Soc. Med.* – 1960. – Vol. 14. – P. 167-172.

244. Duryea, E.L. Influenza: Threat to Maternal Health / E.L. Duryea, J.S. Sheffield // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* — 2015. — Vol. 42. — № 2. — P. 355-362.
245. Early pregnancy factor is immunosuppressive / F.P. Noonan, W.J. Halliday, H. Morton, G.J.A. Clunie // *Nature.* — 1979. — Vol. 278. — P. 649–651.
246. Ebert, T.J. Prenatal exposure to influenza and the risk of subsequent development of schizophrenia / T.J. Ebert, M.N. Kotler // *Isr. Med. Assoc J.* — 2005. — Vol. 7. — P. 35-38.
247. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report / European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women. — Stockholm : ECDC, 2012. — 68 p.
248. Edwards M.J. Review: hyperthermia and fever during pregnancy / M.J. Edwards // *Birth. Defects. Res. A. Clin. Mol. Teratol.* - 2006. - Vol. 76. - P. 507-516.
249. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visit for respiratory illness in pregnant women and their infants / S. Black, H. Shinefiild, E. France [et al.] // *Am. J. Perinatol.* - 2004. - № 21. - P. 333-339.
250. Elliott, E.J. Pregnancy and Pandemic Flu / E.J. Elliott // *Clinical Infections Diseases.* — 2010. — Vol. 50. — № 5. — P. 691-692.
251. Emergence of a Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus in Humans. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team // *NEJM.* - 2009. - Vol. 360. - № 25. - P. 2605-2615.
252. Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenza 2009 / L. Vaillant, G. La Ruche, A. Tarantola [et al.] // *Eurosurveillance.* — 2009. — Vol. 14 (33). — P. 1-6.
253. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study / F.S. Dawood, A.D. Iuliano, C. Reed [et al.] // *Lancet Infect. Dis.* — 2012. - № 12. — P. 687-95.

254. Evolution and ecology of Influenza A viruses / R.G. Webster, W.J. Bean, O.T. Gorman [et al.] // *Microbiological Reviews*. – 1992. – Vol. 56. –№ 1. – P. 152–179.
255. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy-a retrospective analysis / T. Tsai, M.H. Kyaw, D. Novicki [et al.] // *Vaccine*. – 2010. – 28. - 1877-1880.
256. Factor XIII ValLeu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis / M. Shafey, J.L. Anderson, D. Scarvelis [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2007. – Vol. 97. – P. 635-641.
257. Fatal swine influenza pneumonia during late pregnancy / P. McKinney Volkert, J. Kaufman // *Arch. Intern. Med.* – 1990. – 150. – P. 213–215.
258. Fitzgerald, D.A. Human swine influenza A(H1N1): practical advice for clinicians early in the pandemic / D.A. Fitzgerald // *Australia. Paediatr. Respir. Rev.* — 2009. — Vol. 3. — P. 154-158.
259. Freeman, D.W. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy / D.W. Freeman, A. Barno // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1959. - Vol. 78. - P. 1172-1175.
260. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women / G. Dubar, E. Azria, A. Tesniere [et al.] // *PLoS One*. – 2010. - Vol. 5. – P. 10.
261. Gando, S. Disseminated intravascular coagulation is frequent complication of systemic inflammatory response syndrome / S. Gando, T. Kameue, S. Nanzaki // *Thromb. Haemost.* — 1996. — Vol. 75. — P. 224—228.
262. Garten, R.J. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans / R.J. Garten, C.T. Davis, C.A. Russell [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol.325(5937). – P. 197-201.
263. Genome wide identification of susceptibility alleles for viral infections through a population genetics approach [electronic resource] / M. Fumagalli, U. Pozzoli, R. Cagliani [et al.] // *PLoS Genet.* – 2010. – Vol. 6(2). – P. e1000849. - Mode of access:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824813/pdf/pgen.1000849.pdf>

264. Genome-wide interaction-based association analyses identified multiple new susceptibility loci for common disease / Y. Liu, H. Xu, S. Chen [et al.] // *PLoS Genet.* – 2011. – Vol. 7 (3). – P. 1001338.
265. Global Alert and Response (GAR) Safety of pandemic (H1N1) 2009 vaccines, 30 October 2009 [electronic resource]. - Mode of access: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/safety_approval/ru/.
266. Goodnight, W.H. Pneumonia in pregnancy / W.H. Goodnight, D.E. Soper // *Crit. Care. Med.* — 2005. - Vol. 33. - P. 390-397.
267. Griffiths, P.D. A prospective study of influenza infections during pregnancy / P.D. Griffiths, C.J. Ronalds, R.B. Heath // *J. Epidemiol Community Health.* 1980. – Vol. 34 (2). – P. 124-8.
268. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA / D. J. Jamieson, M.A. Honein, S.A. Rasmussen [et al.] // *Lancet.* - 2009. - Vol. 374, № 9688. - P. 451–458.
269. H1N1 influenza in pregnancy: cause for concern / E. Saleeby, J. Chapman, J. Morse, A. Bryant // *Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 114(4). — P. 885–891.
270. H1N1/09 influenza A virus infection of immortalized first trimester human trophoblast cell lines / S. Komine-Aizawa, A. Suzuki, Q.D. Tpihh. [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2012. - Vol. 68. - № 3. - P.226-232.
271. Hack, C. E. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation / C. E. Hack // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2001. — Vol. 27, № 6. — P. 633—638.
272. Hakosalo, J. Influenza epidemic and congenital defects / J. Hakosalo, L. Saxen // *Lancet.* - 1971. – Vol. 2. – P. 1346-1347.
273. Hanslik, T. Preliminary estimation of risk factors for admission to intensive care units and for death in patients infected with A(H1N1)2009 influenza virus, France, 2009-2010 / T. Hanslik, P.Y. Boelle, A. Flahault // *PLoS Curr.* – 2010. - № 2. – P. RRN1150.
274. Hardy, J. Genome-wide association studies and human disease / J. Hardy, A. Singleton // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360 (17). – P. 1759-1768.

275. Harris, J.W. Influenza occurring in pregnant women / J.W. Harris // JAMA. — 1919. — Vol. 72. — P. 978-980.
276. Harris, J.W. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases / J.W. Harris // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361 (20). — P. 1935-1944.
277. High mortality from respiratory failure secondary to swine-origin influenza A (H1N1) in South Africa / CF. Koegelenberg, EM. Irusen, R. Cooper [et al.] // QJM. — 2010. — Vol.103. - P.319-25.
278. HLA targeting efficiency correlates with human T-cell response magnitude and with mortality from influenza A infection / T. Hertz, CM. Oshansky, PL. Roddam [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. - 2013. — Vol. 110. — P. 13492-7.
279. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. Division of Reproductive Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30341, USA / S. Cox, S.F. Posner, M. McPheeters [et al.] // Obstet Gynecol. — 2006. —Vol. 107(6). — P. 1315-1322.
280. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009/ S. Jain, L.Kamimoto, A.M. Bramley [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. - № 20. - P. 1935-1944. актуальность.
281. Hu, W. Novel host markers in the 2009 pandemic H1N1 influenza a virus / W. Hu // J. Biomedical Science and Engineering. — 2010. — Vol. 3. — P. 584-601.
282. Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection / SF. Wang, KH. Chen, YJ. Chen [et al.] // Viral Immunol. - 2011. - Vol. 24. -№ 2. - P. 421-426.
283. Identification of broad binding class I HLA supertype epitopes to provide universal coverage of influenza A virus / J. Alexander, P Bilsel, MF del Guercio [et al.] // Hum. Immunol. — 2010. — Vol. 71. — P. 468-74.
284. IFITM3 restricts the morbidity and mortality associated with influenza / A.R. Everitt, S. Clare, T. Pertel [et al.] // Nature. — 2012. — Vol. 484(7395). — P. 519–523.

285. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women / L. Dodds, SA. McNeil, DB. Fell [et al.] // CMAJ. – 2007. - Vol. 176. – P. 463-8.
286. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women / K.M. Neuzil, G.W. Reed, E.F Mitchel [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1998. – Vol. 148. – P. 1094-1102.
287. Importance of hemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis / J. Texereau, F. Pene, J. D. Chiche [et al.] // Crit. Care Med. — 2004. - Vol. 32, № 5, Suppl. — P. 313—319.
288. Influenza A virus infection and cardiac arrhythmia during the neonatal period [Text] / C. Steininger, H. Holzmann, K.F. Zwiauer [et al.] // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 34(10). – P. 782–784.
289. Influenza A(H1N1)pdm09 infection in pregnant and non-pregnant women hospitalized in Singapore, May-Dec. 2009 [Electronic resource] / C. Lim, L.W. Ang, S. Tey[et al.]. - Public Health, 2015. - Mode of access: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7term=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/7term=123.%09Influenza+A(H1N1)pdm09+infection+in+pregnant+and+non-pregnant+women+hospitalized+in+Singapore%2C+May+-+December+2009.+Public+Health.+2015) (May,29th 2015).
290. Influenza in pregnancy / M.J. Memoli, N. Harvey, D.M. Morens, J.K. Taubenberger // Influenza Other Respir. Viruses. – 2013. - № 7(6). – P. 1033-9.
291. Influenza pandemics: past, present and future / Y. C. Hsieh, T. Z. Wu, D. P. Liu [et al.] // Journal of the Formosan Medical Association. – 2006. – Vol. 105. – P. 1–6.
292. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology / M.M. Davis, K. Taubert, A.L. Benin [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – № 48(7). – P. 1498-1502.
293. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies / T.K. Mak, P. Mangtani, J. Leese [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2008. - № 8(1). – P. 44-52.

294. Influenza virus infection in pregnancy: a review [Electronic resource] / W.J Meijer, A.G. van Noortwijk, H.W. Bruinse [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* — 2015, May 25. - doi: 10.1111/aogs.12680. - Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26012384 (May 29th 2015).
295. Influenza virus M2 protein inhibits epithelial sodium channels by increasing reactive oxygen species / A. Lazrak, KE. Iles, G. Liu [et al.] // *The FASEB Journal.* — 2009.— Vol. 23. — P. 3829-3842.
296. Integrated analyses of genome-wide genetic and epigenetic association data for identification of disease mechanisms / X. Ke, M. Cortina-Borja, BC. Silva [et al.] // *Epigenetics.* — 2013. — Vol. 8 (11). — P. 1236-1244.
297. Interferon-induced transmembrane protein-3 genetic variant rs12252-C is associated with severe influenza in Chinese individuals / Y.H. Zhang, Y. Zhao, N. Li. [et al.] // *Nat. Commun.* — 2013. — № 4. — P. 1418–1421.
298. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infection's in South Africa. April to October 2009: epidemiology and factors associated with fatal cases / B. Archer, C Cohen, D. Naidoo [et al.] // *Euro. Surveill.* — 2009. — № 14 (42). — P. 12-16.
299. Irving, W.L. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study / W.L. Irving, D.K. James, T. Stephenson // *BJOG.* - 2000. - Vol. 107. - P. 1282-1289.
300. 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/ O. Zerbo, A.M. Losif, C. Walker [et al.] // *J. Autism. Dev. Disord.* - 2013. - Vol. 43. — № 1. — P. 25-33.
301. Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy// *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1638-1643.
302. Jamieson, D.J. Rasmussen S.A. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA / D.J. Jamieson, M.A. Honein // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374 — № 9688. - P. 451-458.

303. Kash, J.C, Taubenberger J.K. The Role of Viral, Host, and Secondary Bacterial Factors in Influenza Pathogenesis / J.C Kash, J.K. Taubenberger // *Am. J. Pathol.* — 2015. — Vol. 185 — № 6 — P. 1528-1536.
304. Ke, X. Presence of multiple effect in risk of common complex human disease / X. Ke // *Am. J. Hum. Genet.* — 2012. — Vol. 91 (1). — P.185-192.
305. Kelly, H. Quantifying the risk of pandemic influenza in pregnancy and indigenous people in Australia in 2009 / H. Kelly, G.Mercer, A.Cheng // *Euro Surveill.* — 2009. — Vol.14(50). — P. 1-3.
306. Keynan, Y.The role of polymorphisms in host immune genes in determining the severity of respiratory illness caused by pandemic H1N1 influenza / Y. Keynan, S. Malik, K.R. Fowke // *Public Health Genomics.* — 2013. - № 16(1–2). — Vol. 9–16.
307. Kostem, E. Increasing power of genome-wide association studies by collecting additional single-nucleotide polymorphisms / E. Kostem, J.A. Losano, E. Eskin // *Genetics.* — 2011. — Vol. 188 (2). — P. 449-460.
308. Kuiken, T. Pathology of human influenza revisited / T. Kuiken, J. Taubenberger // *Vaccine.* — 2008. — Vol. 26. — P. 59–66.
309. Lack of transmission of a human influenza virus with avian receptor specificity between ferrets is not due to decreased virus shedding but rather a lower infectivity in vivo / K. L. Roberts, H.Shelton, M.Scull [et al.] // *J.Gen.Virol.* — 2011. — Vol. 92. — P. 1822-183.
310. Lapinsky, S. E. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients (Citations: 22) / S. E. Lapinsky // *Crit. Care Med.* — 2010. — Vol. 38. — P. e52–e57.
311. Levitt, M.A. Anorectal malformations / M.A. Levitt, A.Peña // *Orphanet J. Rare Dis.* — 2007. — Vol. 26(2). — P. 33—46.
312. Li, Z. Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects a population-based case-control study in Northern China / Z. Li, A. Ren, J. Liu et al. // *Birth Defect Res. Clin. Mol. Teatol.* - 2007. - №2. - P.225-300.

313. Lim, B.H. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy / B. H. Lim., T. A. Mahmood // *Journal of obstetrics and gynaecology of India*. – 2011/ - V. 61. - P. 386-393/
314. Lim, W.S. Pneumonia and pregnancy / W.S. Lim, J.T. Macfarlane, C.L. Colthorpe // *Thorax*. - 2001. - Vol. 56. - P. 398-405.
315. Low clinical burden of 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection during pregnancy on the island of La Reunion / P. Gerardin, R. El Amrani, B. Cyrille [et al.] // *PLoS One*. - 2010. – Vol. 5. – P. e10896.
316. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection / T. Mauad, L.A. Hajjar, G.D. Callegari [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2010. – Vol. 181 (1). – P. 72–79.
317. Luteijn, J.M. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis / J.M. Luteijn, M.J. Brown, H. Dolk // *Hum. Reprod.* — 2014. — Vol. 29. — № 4. — P. 809-823.
318. MacDonald, N.E. The benefits of influenza vaccine in pregnancy for the fetus and the infant younger than six months of age / N.E. MacDonald, J.C. McDonald // *Paediatr. Child. Health*. - 2014. - Vol. 19, № 10. - P. 121-122.
319. Mamas M. A. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection / M. A. Mamas, D. Fraser, L. Neyses // *Intern. J. Cardiol.* –2008–Vol. 130, № 3. –P. 304–309.
320. Managing complications in pregnancy and childbirth. A guide for midwives and doctors. – Geneva : WHO, 2009. - Mode of access : URL http://www.who.int/making_pregnancy_safer/documents/9241545879/en/index.html (13.11.2009)
321. Mangtani, P. Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA / P. Mangtani, T. K. Mak, D. Pfeifer // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – Is. 9688. – P. 429–30.
322. Mapping the landscape of host-pathogen coevolution: HLA class I binding and its relationship with evolutionary conservation in human and viral proteins / T. Hertz, D. Nolan, J. James [et al.] // *J. Virol*. - 2011. – Vol. 85(3). - P. 1310–1321.

323. Maternal deaths associated with H1N1 influenza virus infection in Turkey. A whole-of-population report / F.S. Dede, S. Celen, S. Bilgin [et al.] // *BJOG*. — 2011. — Vol. 118(10). — P. 1216-1222.
324. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis / M.E. Moretti, B. Bar-Oz, S. Fried [et al.] // *Epidemiology*. — 2005. — № 16. — P. 216-219.
325. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring / M.L Kwan., C Metayer, V.Crouse [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 165. — P. 27-35.
326. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring / N. Acs, F. Banhidy, E.H. Puhó [et al.] // *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* — 2005. — Vol. 73. — P. 989-996.
327. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season / TV. Hartert, K.M. Neuzil, A.K. Shintani [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2003. — Vol. 189. — P. 1705-1712.
328. Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza. New York City, 1957 / M. Greenberg, H. Jacobziner, J. Pakter [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1958. — Vol. 76. — P. 897-902.
329. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care: Department of reproductive health and research, world health organization, Geneva, Switzerland / L. Say, J.P. Souza, R.C. Pattinson [et al.] // *Best pract. res. clin. obstet. gynaecol.* — 2009. — № 23 (3). — P. 287–296.
330. Maternal vaccination: moving the science forward / A.N. Faucette, B.L. Unger, B.Gonik [et al.] // *Hum. Reprod. Update.* - 2015. — Vol. 21. — № 1. — P. 119-135.
331. Maternal virus infection after the first trimester of pregnancy and status of offspring to four years of age in a predominantly Negro population / S .B. Korones, J. Todaro, J. A. Roane, J. L. Sever // *J. Pediatr.* — 1970. — Vol.77. — P. 245-251.

332. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, November 2013 — conclusions and recommendations // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2014. — Vol. 89. — № 1. — P. 1-20.
333. Miyairi, I. Human genetic factors and respiratory syncytial virus disease severity / I. Miyairi, JP. DeVincenzo // *Clin. Microbiol. Rev.* — 2008. — Vol. 21(4). — P. 686-703.
334. Monto, A.S. Seasonal influenza and vaccination coverage / A.S. Monto // *Vaccine.* — 2010. — Vol. 28, Suppl. 4. - P. 33-44.
335. Mor, G. The immune system in pregnancy: a unique complexity: immune system in pregnancy / G. Mor, I. Cardenas // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2010. — 63. — P. 425–433.
336. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A (H1N1) disease / O.W. Morgan, A. Bramley, A. Fowlkes et al. [et al.] // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5(3). — P. 9694.
337. Mosby, L.G. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature / L.G. Mosby, S.A. Rasmussen, D.J. Jamieson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. - Vol. 205. - № 1. - P. 10-18.
338. Muir, A. Expression and function of human endogenous retroviruses in the placenta: an update / A. Muir, A. Lever, A. Moffett // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25. — P. S16–S25.
339. Mullooly, J.P. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics / J.P. Mullooly, W.H. Barker, Jr. T.F. Nolan // *Public. Health. Rep.* — 1986. — Vol. 101. — P. 205-211.
340. National data system on near miss and maternal death: shifting from maternal risk to public health impact in Nigeria / O.T. Oladapo, O.O. Adetoro, O. Fakeye [et al.] // *Reprod. Health.* - 2009. — № 9, 6 (1). — P. 8.
341. Near miss maternal morbidity / C.M Lynch, C. Sheridan, F.M. Breathnach [et al.] // *Ir. Med. J.* — 2008. — Vol. 101, № 5. — P. 134–136.
342. Neonatal outcomes after antenatal influenza immunization during the 2009 H1N1 influenza pandemic: impact on preterm birth, birth weight, and small for gestation-

- al age birth / J.L. Richards, C. Hansen, C. Bredfeldt [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2013. - Vol. 56, № 9. - P. 1216-1222.
343. Network model of genome-wide association studies uncover the topological centrality of protein interactions in complex disease / Y. Lee, H. Li, J. Li [et al.] // *J. Am. Med. Inform. Assoc.* – 2013. – Vol. 20 (4). – P. 619-629.
344. Neuraminidase and hemagglutinin matching pattern so fahighly pathogenic avian and two pandemic H1N1 pandemic influenza A virus / Y. Zhang, X.Lin,G.Wang [et al.] // *PLoSOne.* – 2010. –Vol. 5 (2). – P. 9167.
345. Nicolson, K. L. Influenza [Electronic resource] / K. L. Nicolson, J. M. Wood, M. Zambon // *The Lancet.* – 2003. – Vol. 362, № 9397. – P. 1733 – 1745. - Mode of access : [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)14854-4/fulltext#article_upsell](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)14854-4/fulltext#article_upsell) (17.11.2010)
346. No evidence of relation between maternal exposure to herpes simplex virus type 2 and risk of schizophrenia? [Electronic resource] / A.S. Brown, C.A. Schaefer, C.P. Quesenberry // *Am. J. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 163(12). - P. 2178-2180. Mode of access : New York, NY 10032, USA. asb11@columbia.edu.
347. No reationship between schizophrenic birth and influenza epidemics in Japan / Y.Y. Mino, I. Oshima, T. Tsuda [et al.] // *J. Psychiatr. Res.* – 2000. – Vol. 34(2). – P. 133-138.
348. Norman, J. An Office – Based Approach to Influenza: Clinical Diagnosis and Laboratory Testing [Electronic resource] / J. Norman, D.O. Montalto, R.C. Byrd // *American Family Physician.* – 2003. – Vol. 67, № 1. – P. 111–118. - Mode of access : <http://www.aafp.org/afp/2003/0101/p111.html>. – 17.11.2010.
349. Obesity and respiratory diseases / C. Zammit, H. Liddicoat, I.Moonsie [et al.] // *Int. J- of Gen. Med.* - 2010. — № 3. — P. 335-343.
350. Observed association between HA1 mutation D222Gin the 2009 pandemic influenzaA (H1N1) virus and severe clinical outcome, Norway 2009-2010 / A. Kilander, R. Rykkvin, S. G. Dudman [et al.] // *Eurosurveillance.* – 2010. – Vol. 15. – P. 6-8.

351. Obstetric near miss and deaths in public and private hospitals in Indonesia / A. Adisasmita, P.E. Deviany F. Nandiaty [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2008. – Vol. 8. – P. 10.
352. Opp, N. Common genetic variation and human disease [Electronic resource] / N. Opp, S. Chanock. – Mode of access: – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19010252> (date of address 12 oct. 2013).
353. Ortiz, J.R. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: A review of the evidence to inform policy decisions / J.R. Ortiz, J.A. Englund, K.M. Neuzil // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29 (27). – P. 4439-4452.
354. Oshansky, C.M. The human side of influenza / C.M. Oshansky, P.G. Thomas // *J. Leukoc Biol*. – 2012. – Vol. 92(1). – P. 83–96.
355. Osterhaus, A.D. Pandemics: is hoping for the best enough? / A.D. Osterhaus // *EMBO Rep*. — 2010. - Vol. 11, № 3. - P. 142.
356. Pandemic (H1N1) 2009 influenza / M. Patel, A. Dennis, C. Flutter [et al.] // *Br. J. Anaesth*. - 2010. - Vol. 104. — № 2. — P. 128-142.
357. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States / A.M. Siston, S.A. Rasmussen, M.A Honein [et al.] // *JAMA*. - 2010. – Vol. 303 (15). – P. 1517-1525.
358. Pandemic H1N1 2009 influenza A virus induces weak cytokine responses in human macrophages and dendritic cells and is highly sensitive to the antiviral actions of interferons / P. Osterlund, J. Pirhonen, N. Ikonen [et al.] // *J. Virol*. – 2010. – Vol. 84. – P. 1414-1422.
359. Pandemic H1N1 influenza in Brazil: analysis of the first 34,506 notified cases of influenza-like illness with severe acute respiratory infection (SARI) / W. Oliveira, E. Carmo, G. Penna [et al.] // *Euro Surveill*. - 2009;14(42).
360. Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis / P.E. Bunce, S.M. High, M. Nadjafi [et al.] // *Clin. Infect. Dis*. - 2011. – Vol. 52. – P. 14-18.
361. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010 / R.G. Pebody, E. McLean, H. Zhao [et al.] // *Euro Surveill*. – 2010. – Vol. 15 (20), Article 4.

362. Pandemic influenza A(H1N1)2009 virus in pregnancy / S.L. Liu, J.Wang, X.H. Yang [et al.] // *Rev. Med. Virol.* — 2013. — Vol. 23. — № 1. — P. 3-14.
363. Pandemic vs. epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution / L.Simonsen, M.J. Clarke, L.B. Schonberger [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1998. — 178. — P. 53–60.
364. Performance and robustness of penalized and unpenalized methods for genetic prediction of complex human disease / G. Abraham, A. Kowalczyk, J. Zobel [et al.] // *Genet. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 37 (2). — P. 184-195.
365. Perinatal and Maternal Outcomes in Critically ill Obstetrics Patients With Pandemic H1N1 Influenza A. / T. Oluyomi-Obi, L.Avery, C. Schneider [et al.] // *JOGC.* — 2010. — P. 443-447.
366. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study / M. Pierce, J.J. Kurinczuk, P. Spark [et al.] // *BMJ.* — 2011. — Vol. 342. — P. 3214.
367. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women [Electronic resource] / R.H. Beigi, K. Han, R. Venkataramanan [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2011. — Vol. 204. - № 6, Suppl. 1. - P. S84-8. - doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.002. Epub 2011, Mar 9.
368. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke replicated findings in two nested case–control studies based on independent cohorts. / P.G. Wiklund, L.Nilsson, S.N. Ardnor [et al.] // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 1661-1665.
369. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested casecontrol studies based on independent cohorts / P. G. Wiklund, L. Nilsson, S. N. Ardnor [et al.] // *Stroke.* —2005. — Vol. 36, № 8. — P. 1661-1665.
370. Polymorphisms of the coagulation factor VII gene and plasma levels in relation to acute cerebral infarction differences in allelic frequencies between Chinese Han and European populations / W.Y. Kang, H.L. Wang, L.E.Xiong [et al.] // *Clin. Med. J. (Engl.).* - 2004. - Vol. 117, № 1. - P. 71-74.

371. Population pharmacokinetics of oseltamivir in non-pregnant and pregnant women / VC1. Pillai, K2. Han, RH3. Beigi [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2015,. - Jun 3. - doi: 10.1111/bcp.12691
372. Population-based surveillance for 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus in Guatemala, 2009 / L. Reyes, W Arvelo, A. Estevez [et al.] // *Influenza and other respiratory viruses.* - 2010. - Vol.4, № 3. - P. 129-140.
373. Possible Roles of Proinflammatory and Chemoattractive Cytokines Produced by Human Fetal Membrane Cells in the Pathology of Adverse Pregnancy Outcomes Associated with Influenza / N. Uchide, K. Ohyama, T. Bessho [et al.] // *Virus Infection Mediators Inflamm.* — 2012. — Vol. 2012. — P. 270670. - doi: 10.1155/2012/270670. 2012 (Jul. 31)
374. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: a national prospective surveillance study / H.J. Dunstan, A.C. Mill, S. Stephens [et al.] // *BJOG.* — 2014. — Vol. 121. — № 7. — P. 901-906.
375. Prenatal viral infection leads to pyramidal cell atrophy and macrocephaly in adulthood: implications for genesis of autism and schizophrenia / S.H. Fatemi, J.A. Earle, R.K. Kanodia [et al.] // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 25–33.
376. Preparing for influenza after 2009 H1N1: special considerations for pregnant women and newborns / S.A. Rasmussen, D.M. Kissin, L.F. Yeung [et al.] // *Am. J. Obstet Gynecol.* - 2011. - Vol. 204. - P. S13-S20.
377. Presentation of seasonal influenza A in pregnancy: 2003-2004 influenza season / V.L. Rogers, J.S. Sheffield, S.W. Roberts [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2010. – Vol. 115 (5). - P. 924-929.
378. Prevalence of PB1-F2 of influenza A viruses / R. Zell, A.Krumbholz, A. Eitner [et al.] // *J. Gen. Virol.* – 2007. – Vol. 88. – P. 536-546.
379. Progression and impact of the first winter wave of the 2009 pandemic H1N1 influenza in New South Wales, Australia / New South Wales Public Health Network. - *Euro Surveill*, 2009 ; 14(42).

380. Protection of mice against lethal challenge with 2009 H1N1 influenza A virus by 1918-like and classical swine H1N1 based vaccines / B. Manicassamy, R.A. Medina, R. Hai [et al.] // PLoS Pathog. – 2010. – Vol. 6(1). – P. 745.
381. Psychosis and Gestational Influenza: Meta-Analysis [Electronic resource] / L.Cai, C.L. Wan, L. He [et al.] // Med. Chem. — 2015. - Apr 29. - Mode of access : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922176> (May, 30th 2015).
382. Pulmonary pathologic findings of fatal 2009 pandemic influenza A (H1N1) viral infections / J.R. Gill, Z.-M. Sheng, S.F. Ely [et al.] // Archives of Pathology and Laboratory Medicine. – 2010. – Vol. 134, Issue 2. – P. 235–240.
383. Raj, R.S. Influenza, Immune System, and Pregnancy / R.S Raj, E.A. Bonney, M. Phillippe / R.S. Raj, E.A Bonney, M. Phillippe // Reprod. Sci. — 2014. — Vol. 21, № 12. — P. 1434-1451.
384. Rasmussen, S.A. Influenza and Pregnancy in the United States: Before, During, and After 2009 H1N1 / S.A. Rasmussen, D.J. Jamieson // Clinical Obstetrics and Gynecology. - 2012. - Vol. 55, № 2. - P. 487-497.
385. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes / A Legge, L Dodds, N.E. MacDonald [et al.] // CMAJ. - 2014. - Vol. 186. – № 4. - P. 157-164.
386. Recommendations on pandemic (HINI) 2009 vaccines [Electronic resource] / World Health Organization. - WHO, 2009. - Mode of access : http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/hln1_vaccine_20090713/en/index.html. (2011 May 9th).
387. Replication fitness determines high virulence of influenza A virus in mice carrying functional Mx1 resistance gene / D. Grimm, P.Staeheli, M. Hufbauer [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2007. – Vol. 104. – P. 6806-6811.
388. Report on the progress of pandemic influenza (H1N1) vaccination in the region of the Americas [Electronic resource] / PAHO. - PanAmerican Health Organization, 2010. - Mode of access: http://new.paho.org/hq/indej.php?option=com_docman&task=doc.download&igid=70228<Itemid). (cited 2011 May 9).

389. Report on the World Health Organization Working Group on the classification of maternal deaths and severe maternal morbidities. – Geneva: World Health Organization, 2009. – № 87. – P. 734.
390. Rezkalla, S. H. Influenza-related viral myocarditis / S.H. Rezkalla, R.A. Kloner // Wisconsin Medical Journal. – 2010. – Vol. 109, № 4. – P. 209–213.
391. Risk factors for community acquired pneumonia (CAP). A systematic review / Y. Kohlhammer, M. Schwartz, H. Raspe [et al.] // Dtsch. Med. Wochenschr. — 2005. — Vol. 130. - № 8. - P. 381-386.
392. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study/ J. Almirall, I. Bolibar, X. Balanzo [et al.] // Eur. Respir. J. — 1999. - Vol. 13. - № 2. - P. 349-355.
393. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009) / J.S. Nguyen-Van-Tarn, P.J. Openshaw, A.Hashim [et al.] // Thorax. - 2010. – Vol. 65 (7). – P. 645-651.
394. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A(H1N1) influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009) / P.J. Openshaw, J.S. Nguyen-Van-Tam, A. Hashim [et al.] // Thorax. — 2010. - Vol. 65, № 7. — P. 645-651.
395. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A(H1N1) infection: a global pooled analysis [Electronic resource] / M.D. Van Kerkhove, K.A. Vandemaële, V. Shinde [et al.] // PLoS Med. — 2011. — Vol. 8, № 7. - P. e100105. - Mode of access: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21750667 (May 29th 2015).
396. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination / S.E Haberg, L.Trogstad, N.Gunnes [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2013. — Vol. 368. — № 4. — P. 333-340.
397. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza / A. Campbell, R. Rodin, R. Kropp [et al.] // CMAJ. – 2010. – Vol. 182. – P. 349-55.

398. Role of functional plasminogen-activator-inhibitor-1 4G/5G promoter polymorphism in susceptibility, severity, and outcome of meningococcal disease in Caucasian children / E. Haralambous, M.L. Hibberd, P.W. Hermans [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, № 12. — P. 2788—2793.
399. Rote, N.S. The role of human endogenous retroviruses in trophoblast differentiation and placental development / N.S. Rote, S. Chakrabarti, B.P Stetzer // *Placenta.* — 2004. — Vol. 25, № 8–9. — P. 673–683.
400. Safety of influenza vaccination during pregnancy/ P.D. Tamma, K.A. Ault, M.C. Steinhoff [et al.] // *Am. J.Obstet. Gynecol.* — 2009 . — Vol. 201 (6). — P. 547-552.
401. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women / T.Tanaka, K. Nakajima, A. Murashima // *CMAJ.* — 2009. - DOI:10.1503/cmaj.090866 (7-19-09)
402. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database / A.B. Beau, C. Hurault-Delarue, T.Vial [et al.] // *BJOG.* — 2014. — Vol. 121. - № 7. - P. 895-900.
403. Satpathy, H.K. Novel H1N1 virus infection and pregnancy / H.K. Satpathy, M. Lindsay, J.F. Kawwass // *Postgrad. Med.* — 2009. — Vol. 121, № 6. - P. 106-112.
404. Savidge, G. F. Genetic basis of inherited bleeding and thrombotic disorders / G. F. Savidge // *Best Practice & Research Clinical Anesthesiology.* — 2001. — Vol. 15, № 2. — P. 213—228.
405. Scalera, N.M. The first pandemic of the 21st century: a review of the 2009 pandemic variant influenza A (H1N1) virus / N.M. Scalera, S.B. Mossad // *USA. Postgrad. Med.* — 2009. - Vol. 121, № 5. - P. 43-47.
406. Schanzer, D.L. Influenza-attributed hospitalisation rates among pregnant women in Canada 1994-2000 / D.L. Schanzer, J.M. Langley, T.W. Tarn // *J. Obstet. Gynecol. Can.* — 2007. - Vol.29 (8). — P. 622-629.
407. Seasonal and pandemic influenza H1N1 viruses induce differential expression of SOCS-1 and RIG-I genes and cytokine/chemokine production in macrophages / G. Ramírez-Martínez, A. Cruz-Lagunas, L. Jiménez-Alvarez [et al.] // *Cytokine* 2013. — Vol. 62(1). — P. 151–159.

408. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California / J.K. Louie, M. Acosta, D.J. Jamieson, M.A. Honein // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 27–35.
409. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July-15 November 2009 / C. Fuhrman, I. Bonmarin, A.C. Paty [et al.] // *Euro Surveill.* — 2010. — Vol. 15 (2), Article 5.
410. Severe, critical and fatal cases of 2009 H1N1 influenza in China / P. Yang, Y. Deng, X. Pang [et al.] // *J. Infect.* - 2010. — Vol. 61. — P. 277-83.
411. 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 / A.A. Creanga, T.F. Johnson, S.B. Graitcer [et al.] // — 2010. — Vol. 115(4). — P. 717-726.
412. Shi, L. Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus / L. Shi, N. Tu, P.H. Patterson // *Int. J. Dev. Neurosci.* — 2005. — Vol. 23. — P. 299–305.
413. Signatures of historical demography and pathogen richness on MHC class I genes / N. Qutob, F. Balloux, T. Raj [et al.] // *Immunogenetics.* — 2012. — Vol. 64. — P. 165–175.
414. Substantial Morbidity and Mortality Associated with Pandemic A/H1N1 Influenza in Mexico, Winter 2013-2014: Gradual Age Shift and Severity / J. Davila, G. Chowell, V.H. Borja-Aburto [et al.] // *PLoS Curr.* — 2014. - № 6.
415. SUPPLEMENT TO WHO VACCINE POSITION PAPERS [Electronic resource] / - Geneva : World Health Organization, 2010. - Mode of access: URL <http://www.who.int>. (23.04.2015).
416. Suppressor of cytokine signaling 4 (SOCS4) protects against severe cytokine storm and enhances viral clearance during influenza infection / L. Kedzierski, E.M. Linnosi, T.B. Kolesnik [et al.] // *PLoS Pathog.* - 2014. — Vol. 10(5). — P. e1004134.
417. Swamy, G.K. Vaccinations for pregnant women / G.K. Swamy, R.P. Heine // *Obstet. Gynecol.* — 2015. - Vol. 125, № 1. - P. 212-226.

418. Takahashi, M. A possible role of influenza A virus infection for Parkinson's disease / M. Takahashi, T. Yamada // *Adv. Neural.* — 2001. — Vol. 86. — P. 91-104.
419. Taubenberger, JK. 1918 Influenza: the mother of all pandemics / JK. Taubenberger, DM. Morens // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — № 12. — P. 15-22.
420. The coagulation factor VII gene polymorphisms in patients with myocardial infarction in Ningxia Hui and Han populations / H. Huang, S. Jai, S. Chen [et al.] // *Chin. J. Med. Genet.* - 2009. - Vol. 26. - № 6. - P. 653-658.
421. The effects of respiratory failure on delivery in pregnant patients with H1N1 2009 influenza / A. Jafari, E. S. Langen, N. Aziz [et al.] // *Obstet Gynecol.* — 2010. — Vol. 115. — P. 1033–1035.
422. The role of host genetics in susceptibility to influenza: a systematic review / P. Horby, N. Y. Nguyen, S. J. Dunstan, J. K. Baillie // *PLoS ONE.* — 2012. - № 7(3). — P. e33180.
423. The US HHS and FDA Vaccine Adverse Event Reporting System. - Mode of access: <http://vaers.hhs.gov/index>.
424. TNF and TNFR polymorphisms in severe sepsis and septic shock: a prospective multicentre study / A. C. Gordon, A. L. Lagan, E. Aganna [et al.] // *Genes. Immun.* — 2004. — Vol. 5, № 8. — P. 631—640
425. Torkamani, A. Pathway analyses of seven common disease assessed by genome-wide association / A. Torkamani, E. J. Topol, N. J. Schork // *Genomick.* — 2008. — Vol. 92 (5). — P. 265-272.
426. Walsh, E. E. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons / E. E. Walsh, C. Cox, A. R. Falsey // *Journal of the American Geriatrics Society.* — 2002. — Vol. 50, № 9. — P. 1498–1503.
427. Wilson, R. E. The paradox of obstetric «near misses»: converting maternal mortality into morbidity / R. E. Wilson, H. M. Salihu // *Reprod. health.* — 2009. - № 9, 6 (1). — P. 8.
428. Wood, J. The 2009 influenza pandemic begins / J. Wood // *Influenza and other respiratory viruses.* - 2009. - Vol. 5. - P. 197-198.

429. World Health Organization, 2011. Режим доступа: URL <http://www.who.int/wer>. (дата обращения: 23.04.2015 г.).
430. Yudin, M.H. Risk management of seasonal influenza during pregnancy: current perspectives / M.H. Yudin // *Int. J. Womens Health*. - 2014. - Vol. 6. - P. 681-689.
431. Zou, S. Potential impact of pandemic influenza on blood safety and availability / S. Zou // *Transfus. Med. Rev.* — 2006. — Vol. 20, № 3. — P. 181-189.