



Профилактика гриппа и острых вирусных инфекций у беременных и новорожденных

И.А. Панова,
А.И. Малышкина,
Н.Ю. Сотникова,
Т.В. Чаша

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В статье представлены собственные данные авторов и данные отечественных и зарубежных источников литературы о течении гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у беременных и новорожденных, влиянии респираторной вирусной инфекции на течение беременности и состоянии плода, роли и месте профилактики острых респираторных вирусных инфекций у беременных и новорожденных.

Ключевые слова:

грипп, острые респираторные вирусные инфекции, беременность, новорожденный, профилактика, интерфероны, Гриппферон®

Prevention of influenza and acute viral infections in pregnant women and newborns

I.A. Panova, A.I. Malyshkina,
N.Yu. Sotnikova, T.V. Chasha

V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity
and Childhood

The article presents our own study results and data from domestic and foreign literature review on the influenza and other acute respiratory viral infections in pregnant women and newborns. The impact of respiratory viral infections on pregnancy and the fetus is also discussed as well as the role of prevention of acute respiratory viral infections in pregnant women and newborns.

Keywords:

influenza, acute respiratory viral infections, pregnancy, newborn, prevention, interferon, Grippferon®

Проблема острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у беременных и новорожденных является одной из наиболее важных в акушерстве и перинатологии. Ее актуальность определяется стабильно высоким уровнем заболеваемости этими инфекциями во всех возрастных группах населения, особенно среди детей [1–7].

ОРВИ, в том числе грипп, принадлежат к факторам высокого риска неблагоприятного течения беременности, развития акушерской и перинатальной патологии, материнской, перинатальной и младенческой смертности. Отмечается взаимозависимость влияния вирусной инфекции на течение беременности и, в свою очередь, беременности на тяжесть течения вирусной инфекции.

Значимость проблемы также определяется высокой распространенностью ОРВИ и гриппа среди беременных. По данным автоматизированного мониторинга беременных, действующего в Ивановской области с 1994 г., установлено, что частота возникновения гриппа и других ОРВИ в течение последних лет колеблется на уровне 16,8–20,0 случая на 100 беременных. По данным Забайкальского края, в период эпидемии 2009 г. переболели гриппом 2394 (28%) из 8570 беременных из числа состоящих на диспансерном учете в женских консультациях Забайкалья [8]. Указывается, что острые респираторные инфекции занимают до 80% инфекционной патологии в структуре всей экстрагенитальной патологии у беременных [9]. В период эпиде-

мического сезона гриппа заболеваемость другими ОРВИ повышается за счет активации респираторных вирусов (аденовирусов, риновирусов и др.).

По данным Минздрава России, частота заболеваний гриппом и острыми респираторными инфекциями в последние годы остается достаточно высокой. Так, показатель заболеваемости на 100 человек в 2009 г. составил 8,5, в 2010–2011 гг. – 7,0, а в период эпидемиологического подъема заболеваемости 2012–2013 гг. – 8,1 [4]. В 2016 г. эпидемическая ситуация в России была вызвана преимущественно вирусом гриппа А(Н1N1)09, который уже показал свою значимость в 2009 г., когда обусловил возникновение пандемии с неблагоприятными медико-социальными последствиями. Параллельно выросла заболеваемость другими ОРВИ в связи с активизацией в период эпидемического сезона других респираторных вирусов.

ОРВИ – это группа разнородных по этиологии и локализации поражения инфекционно-воспалительных заболеваний с преимущественным поражением органов дыхания, имеющих похожие механизмы развития и общие клинические проявления [10].

Основными возбудителями ОРВИ являются так называемые респираторные вирусы: на их долю приходится до 90% всех заболеваний. Приблизительно в 10% случаев острые респираторные инфекции имеют вирусно-бактериальную природу. Один из самых частых возбудителей ОРВИ – риновирус – вызывает около 25–40% всех ОРВИ. Наряду с риновирусами к возбудителям ОРВИ относятся аденовирусы, вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус (РС-вирус) и вирусы гриппа в период эпидемических вспышек. Могут встречаться и другие возбудители; так, в последние годы большое внимание уделяют коронавирусам. В настоящее время выявлено более 2000 вариантов вируса гриппа, различающихся между собой антигенным спектром. Для развития эпидемического процесса наиболее опасны серологические варианты типа А.

Специфические факторы риска, определяющие повышенную угрозу возникновения тяжелого заболевания у беременных, пока еще полностью не изучены [11]. Вирусы (особенно вирус гриппа) вызывают дегенерацию, некроз, метаплазию эпителия, влияют на проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов, нарушают фагоцитоз и хемотаксис, уменьшают мукоцилиарный клиренс, увеличивают бактериальную адгезию и колонизацию патогенными микроорганизмами [12]. Давно доказан перенос вирусов через плаценту, выполняющую функцию барьера, защищающего внутриутробный плод от инфицирования [13–15]. Развивающаяся при гриппе вирусемия способствует проникновению вирусов с плазмой крови матери в межворсинчатое пространство, а из него – в ворсины хориона и плаценту, которые становятся входными воротами для патогена и непосредственно вовлекаются в инфекционный процесс. Наличие возбудителей гриппа в фетоплацентарном комплексе нарушает нормальное течение беременности [15]. Развиваются плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, преэклампсия и другие осложнения, резко возрастает ante- и постнатальная гибель плода, увеличивается частота аномалий развития, особенно при заболева-

нии гриппом в I триместре [15–17]. При заболевании гриппом во II и в III триместрах возрастает частота задержки роста плода [16, 18]. Для развивающегося зародыша и плода последствия перенесенного гриппа и вирусемия могут быть весьма неблагоприятны, особенно если болезнь происходит в ранние сроки беременности, в критические периоды развития плода, когда темп метаболических процессов в зародыше чрезвычайно велик, а иммунная защита еще не развита. Нередко это приводит к аномалиям развития, множественным стигмам дизэмбриогенеза и даже к смертельному исходу для плода [16, 19].

На основании эпидемиологических данных за последние несколько десятилетий специалисты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) включили беременных в группы риска развития тяжелого/осложненного течения гриппа [4]. По данным метаанализов [20, 21], учитывающих только лабораторно подтвержденные случаи заболевания гриппом в период последней пандемии, установлено, что беременные женщины, заболевшие гриппом, нуждаются в госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные. Наиболее тяжело протекает грипп у пациенток в III триместре беременности; более 8% госпитализированных беременных требуют проведения интенсивной терапии. Показатель летальности от гриппа среди пациенток в III триместре гестации максимален и достигает 16,9%, а уровень смертности среди всех госпитализированных взрослых составляет 6%. При этом преждевременные роды у беременных с гриппом наблюдаются в 3 раза чаще, а перинатальная смертность плода – в 5 раз выше. Отечественные исследователи также отмечают, что у беременных грипп и ОРВИ чаще протекают в более тяжелых формах. В частности, это указывают в своем сообщении А.Е. Романовская и соавт. [22], где представлен анализ данных по 152 беременным, заболевшим гриппом (в том числе 27 в I триместре, 66 – во II триместре, 59 – в III) и находившимся на стационарном лечении в инфекционной больнице г. Саратова. Отмечено, что в III триместре гестации в 35,6% случаев тяжелые формы заболевания характеризовались развитием синдрома интоксикации, поражением нижних дыхательных путей (бронхит, пневмония). В 4 (2,7%) наблюдениях у беременных женщин с гриппом А(Н1N1) отмечен летальный исход, связанный с наличием сопутствующей патологии и развитием на этом фоне тяжелой формы гриппа, осложнившейся острой дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточностью, отеком легких, респираторным дистресс-синдромом (РДС), отеком головного мозга.

Как отметила А.Е. Романовская и соавт. [22], гриппозная инфекция нарушала нормальное течение беременности. Задержка созревания плаценты при перенесенном гриппе в I триместре имела у 22,2% переболевших женщин, во II триместре – у 12,1%, в III триместре – у 1,7%. Также было выявлено маловодие – в 11,1; 4,6 и 7,9% наблюдений соответственно, задержка роста плода – в 37,03; 33,3 и 20,9% случаев соответственно. Нарушения гемодинамики в фетоплацентарном комплексе отмечали в 81,5; 46,3 и 35,6% наблюдений. Беременность закончилась преждевременными родами у 22,2; 12,1 и 15,2% женщин соответственно. У 18,5% беременных, перенесших грипп в I триместре, произошел самопроизвольный выкидыш, что

согласуется с данными о гибели плода при гриппе в I триместре, указанными в Национальном руководстве по акушерству [13]. Согласно результатам исследования, наиболее низкий гестационный возраст, масса тела и оценка по шкале Апгар на 1-й и на 5-й минутах установлены у детей, рожденных от матерей, перенесших грипп в I триместре беременности (по детям, рожденным от матерей, перенесших грипп во II и в III триместрах, достоверных различий не отмечено).

Имеются данные Т.Е. Белокриницкой и соавт. о течении беременности у женщин, перенесших грипп и другие ОРВИ во время пандемии 2009 г. вирусом гриппа А(Н1N1)09 в Забайкальском крае, а также у женщин, болевших и не болевших гриппом и другими ОРВИ [23, 24]. В основную группу вошли 682 беременные, заболевшие гриппом, состоявшие под наблюдением в женских консультациях г. Читы; в контрольную – 400 беременных, не заболевших гриппом. Группы были сопоставимы по паритету и возрасту. Показано, что у женщин основной группы достоверно чаще, чем в контрольной, беременность была прервана искусственным абортom в срок до 12 нед в связи с выявленными аномалиями развития плода (гастрошизис, аномалии конечностей) после гриппа, перенесенного на 5–6-й неделях гестации. В острый период заболевания у женщин основной группы произошли самопроизвольные выкидыши в сроки до 12 нед; беременность была прервана в сроке 21 нед в связи с диагностированными аномалиями развития плода (аномалии лицевого черепа, деформации конечностей, умеренная гидроцефалия, *spina bifida*); беременность завершилась преждевременными родами в разгар эпидемии гриппа и в раннем постэпидемическом периоде.

По данным, полученным с использованием автоматизированной программы «Мониторинг здоровья и качества медицинского обеспечения беременных и женщин, завершивших беременность», разработанной ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, выявлено, что у беременных, перенесших ОРВИ и грипп, достоверно чаще, чем у не имевших этих заболеваний, регистрировались плацентарная недостаточность (в 1,8 раза), угроза прерывания беременности (в 1,3 раза), маловодие (в 1,8 раза), внутриутробная гипоксия плода (в 1,6 раза), внутриутробная инфекция (в 2,3 раза), задержка роста плода (в 2,2 раза), преждевременные роды (в 1,45 раза). Данные получены в автоматическом режиме из общего числа беременных (29 994), состоявших на диспансерном учете в 2013–2015 гг.

Течение гриппа и других ОРВИ у новорожденных определено анатомо-физиологическими особенностями этого периода жизни ребенка. В практическом руководстве для врачей, подготовленном специалистами ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России [7], указано, что у новорожденных придаточные полости недоразвиты, слизистая оболочка очень нежная и обильнее, чем у взрослых, снабжена кровеносными сосудами, в связи с чем достаточно незначительного воспаления, чтобы вызвать затруднение носового дыхания. Дыхание через рот у детей раннего возраста, особенно первого месяца жизни, почти невозможно, так как относительно большой язык ребенка оттесняет надгортанник кзади, закрывая вход в гортань. Если крупные бронхи у детей раннего возраста развиты достаточно, то мелкие воздушные

пути (бронхиолы) очень узки (их диаметр составляет 0,1 мм, тогда как у взрослых – 0,4–0,5 мм), поэтому отек слизистой оболочки вызывает выраженное сужение просвета, вплоть до полной обтурации. Разрушение механизма очищения бронхов (мукоцилиарного транспорта), наблюдаемое при инфекции клеток реснитчатого эпителия, развивается быстрее, поэтому у них частота поражения бронхов мелкого калибра и бронхиол очень велика. Легочная ткань менее воздушна, отличается обилием кровеносных сосудов и наличием рыхлой соединительной ткани. Собственно, дыхательная часть легких (альвеолы), интенсивно формирующаяся с 4–6-й недели жизни, развита еще недостаточно. Фосфорно-липидная пленка, выстилающая легкие (сурфактант), необходимая для поддержки легочных альвеол в неспавшемся состоянии, синтезирующаяся в конце внутриутробного развития, также сформирована недостаточно, а у детей, родившихся недоношенными, практически отсутствует. Поры Кона между альвеолами и бронхиолами, обеспечивающие коллатеральную вентиляцию, из-за большой рыхлости межальвеолярной соединительной ткани функционируют довольно слабо. При заражении у пациента этого возраста в процесс очень быстро вовлекается легочная ткань.

Следует отметить, что дети, находящиеся на грудном вскармливании, болеют реже, чему способствует более высокий уровень содержания специфических и неспецифических факторов защиты в материнском молоке.

По данным кафедры детских инфекций Нижегородской медицинской академии [25], у новорожденных и детей первого года жизни ОРВИ начинается постепенно, с небольшого повышения температуры тела, но может наблюдаться и выраженная лихорадка. Болезнь проявляется бледностью и мраморностью кожи, развитием периорального и общего цианоза, затруднением носового дыхания, отказом от груди, срыгиванием, падением массы тела. Возможны слабовыраженные катаральные явления, часто наблюдается повторная рвота. Велика вероятность возникновения пневмонии с развитием дыхательной недостаточности.

Высокая заболеваемость ОРВИ у детей также обусловлена состоянием их иммунной системы, наличием возрастных особенностей иммунитета. Период новорожденности относится к первому критическому периоду развития иммунной системы. Всего таких периодов 5: период новорожденности (до 28 дней жизни), 4–6 мес жизни, 2-й год жизни, 6–7-й год жизни, 12–13 лет у девочек и 14–15 лет у мальчиков [26]. В частности, в первом критическом периоде иммунитет ребенка имеет пассивный характер за счет материнских антител, а собственная иммунная система находится в состоянии супрессии, фагоцитоз не развит. Новорожденный высокочувствителен к вирусным инфекциям, а также к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной микрофлоре.

Кроме того, период новорожденности относится к одному из периодов высокой вероятности возникновения ОРВИ в связи с адаптацией ребенка к новым социально-биологическим условиям жизни [27].

Профилактика ОРВИ и гриппа в период эпидемии в первую очередь включает организационные технологии. В качестве коллективных мер профилактики прежде всего стоит сформировать группы риска беременных по поводу повы-

шенной заболеваемости гриппом и другими ОРВИ, а также развития тяжелой формы их течения. Специфические факторы риска, которые определяют повышенную угрозу возникновения тяжелого респираторного вирусного заболевания у беременных, пока еще не изучены [11]. Тем не менее практически все исследователи отмечают, что сама беременность у женщины становится фактором высокого риска по тяжести течения гриппа и развитию его осложнений [13, 28–35]. Так, в разгар эпидемии 2009 г. в Забайкальском крае максимальный показатель ежедневного темпа прироста заболеваемости среди взрослых составил 67,0%, при этом среди беременных он достиг 111,4% [28]. В целом в период эпидемии величина переболевших гриппом среди беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях Забайкалья, составила 28%, в общей популяции жителей Забайкальского края – 11,5% ($p < 0,05$). ВОЗ и CDC (Centers for Disease Control and Prevention) информируют, что наибольший риск заболеть гриппом и другими ОРВИ отмечается во II и в III триместрах гестации [30, 31]. В Национальном руководстве по акушерству указано, что повышенная заболеваемость острыми респираторными инфекциями характерна для II триместра гестации [28]. Кроме того, к факторам риска заболеваемости беременных гриппом относятся заболевания органов дыхания (19,9% по сравнению с 3%; $p < 0,05$), болезни сердечно-сосудистой системы (19,9 и 3% соответственно; $p < 0,05$), инфекции, передаваемые половым путем (12,6 и 4% соответственно; $p < 0,05$), низкий и повышенный индекс массы тела (32,9 и 14%; $p < 0,05$, и 24,2 и 8%; $p < 0,05$ соответственно), курение (32,9 и 6% соответственно; $p < 0,010$) [19].

Основным видом индивидуальной профилактики у беременных остается ношение масок. Так, использование медицинских масок обеспечило снижение заболеваемости гриппом и ОРВИ: среди незаболевших беременных регулярно носили маски 20,5% по сравнению с 1,7% в группе заболевших [28, 30, 31]. Кроме того, беременным в период эпидемии рекомендуется воздержаться от посещения женских консультаций. Вместо этого может быть организован мониторинг состояния здоровья беременных. Он проводится участковыми акушерами-гинекологами и акушерками по мобильной или стационарной телефонной связи с использованием специальных опросников.

Необходимо информировать беременную о возможных профилактике гриппа и ОРВИ, симптомах пандемического гриппа, значении своевременного обращения за медицинской помощью и необходимости начинать лечение уже при первых признаках заболевания. Важно также сообщать о влиянии инфекционного фактора и лекарственных препаратов на плод [28]. Введение специального информирования беременных, как отмечают авторы, достаточно эффективно. Об этом свидетельствует выявленный ими высокий процент раннего обращения за медицинской помощью: 76,1% заболевших беременных, прошедших обучение, обратились за медицинской помощью в первые сутки от появления начальных симптомов заболевания [28].

Для обучения беременных может быть использована специальная памятка, которую необходимо выдавать каждой женщине на руки с момента взятия ее на диспансерный учет

в женской консультации [13]. Целесообразно размещать в медицинском блоке памятку нового информационного носителя (Диспансерной книжки беременной), который находится на руках женщины в течение всей беременности и после родов до 1 года жизни ребенка. Опыт применения информационного носителя в условиях организационного эксперимента, проводимого в Ивановской области с 2007 по 2014 г., показал, что размещенный в этом носителе комплект медико-социально-правовой информации способствует улучшению информационных характеристик беременных (знания и умения по профилактике ОРВИ). Необходимо также включить в Школу беременных I триместра специальное занятие по теме «ОРВИ и беременность». На этом занятии должны быть рассмотрены вопросы организации санитарно-гигиенического режима гигиены жилья, выбора средств фармакологической профилактики и лечения, этикета кашля, необходимости наличия в домашней аптечке средств экстренной профилактики острых вирусных инфекций.

Фармакологическая профилактика ОРВИ и гриппа у всего населения довольно затруднительна в связи с циркуляцией многочисленных представителей респираторных вирусов, наличием большого числа источников инфекции, легкостью реализации механизма ее передачи [36, 37]. У беременных ситуация осложняется еще и необходимостью предупредить неблагоприятные последствия для плода. Беременным женщинам, входящим в ближайшее окружение лиц, заболевших ОРВИ или гриппом, необходимо проведение противовирусной химиопрофилактики в течение 10 дней. Для этих целей применяют занамивир, осельтамивир, умифеновир [4].

Несмотря на успехи, достигнутые в области химиотерапии, вакцинопрофилактики гриппа и других ОРВИ, они остаются трудно контролируемыми инфекциями вследствие своей высокой генетической изменчивости [13].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ вакцинацию против гриппа рекомендуется проводить во II и в III триместрах беременности в осенне-зимний период [3]. Решение о вакцинации инактивированными гриппозными вакцинами беременных и кормящих грудью врач должен принимать индивидуально с учетом риска заражения гриппом и возможных осложнений гриппозной инфекции [3]. По данным ряда авторов, вакцинация как специфическая профилактика не может в полной мере защитить все население от гриппа по ряду серьезных обстоятельств [2]: специфическая профилактика рекомендуется только против гриппа (который в этиологической структуре ОРВИ занимает <30%) и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Именно поэтому в приказах Минздрава России предусматривается комплексная специфическая и неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ. Кроме того, невозможно использование вакцин против гриппа уже в разгар эпидемии, так как требуется время для выработки антител; по этой же причине невозможно использовать вакцины для экстренной индивидуальной профилактики (предупреждения заболевания при общении с больным).

Поэтому сегодня актуально создание новых препаратов для неспецифической профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ [16]. Современные представления о развитии воспалительного процесса в области верхних дыхательных пу-

тей основаны на оценке различных механизмов защиты макроорганизма, препятствующих проникновению возбудителя в слизистую оболочку [16]. Эффективная защита верхних дыхательных путей обеспечивается благодаря взаимодействию механизмов врожденного, приобретенного иммунитета и неспецифических защитных функций слизистых оболочек [19, 22, 38]. Врожденный иммунитет слизистых оболочек обеспечивается лизоцимом, лактоферрином, лактопероксидазой, с которыми взаимодействуют секреторные антитела [18]. Приобретенный иммунитет слизистых оболочек опосредуется антителами, относящимися главным образом к секреторному иммуноглобулину А (sIgA), в меньшей мере – к IgM и IgG.

Мукозальная иммунная система первой реагирует на антигенное раздражение, включая механизмы иммунной защиты. Эпителиальные клетки служат не только структурным барьером, они являются антигенпрезентирующими и активно участвуют в транспорте цитокинов путем изменения экспрессии молекул адгезии и интегринов на своей поверхности при воспалении. Современные представления о развитии воспалительного процесса в области верхних дыхательных путей основаны на оценке различных механизмов защиты макроорганизма, препятствующих проникновению возбудителя в слизистую оболочку [18, 39–43].

На первых этапах заболевания ведущая роль в противовирусной защите принадлежит системе интерферонов (ИФН) – естественных цитокинов, обладающих универсальными антивирусными свойствами: способностью подавления репликации множества РНК- и ДНК-содержащих вирусов благодаря ингибированию процессов транскрипции и трансляции вирусных матриц. Понятие о системе ИФН было сформулировано в середине 1990-х гг. В течение многих десятилетий ИФН как неспецифический естественный фактор защиты от вирусных инфекций находится под пристальным вниманием исследователей [29–31].

Согласно определению Ф.И. Ершова, «интерфероны относятся к цитокинам, представлены семейством белков, обладающих антивирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой и другими видами активности, что позволяет отнести их к важнейшим факторам естественного иммунитета, полифункциональным биорегуляторам широкого спектра действия и гомеостатическим препаратам» [44].

Обнаружены прямые и обратные связи системы ИФН с иммунной и нейроэндокринными системами, доказана множественность генов ИФН, разработаны методы определения интерферонового статуса организма, высказаны предположения о возрастных особенностях системы ИФН, являющейся составной частью иммунной системы. Если для иммунной системы благодаря специализированным органам и клеткам характерна специфичность реагирования на чужеродную антигенную информацию, то система ИФН, напротив, обладает лишь относительной видовой специфичностью.

Несмотря на разнообразие генетического материала вирусов, ИФН подавляют их репродукцию на стадии, обязательной для всех вирусов: они блокируют начало трансляции, в связи с чем обладают универсальным широким антивирусным действием. Поэтому для лечения и профилактики ОРВИ и гриппа обосновано применение препаратов ИФН [33].

Препараты ИФН занимают особое место в ряду активно разрабатываемых и применяемых лекарственных средств неспецифической терапии и профилактики вирусных инфекций. ИФН формируют группу лекарственных соединений, в основе которых лежат структурные аналоги последовательностей биологически активных гликопротеидов, секретируемых самой клеткой организма в процессе защитной реакции на чужеродную информацию – вирусную инфекцию. Никакие иные противовирусные препараты в полном объеме не обладают функциональными свойствами, присущими или даже подобными ИФН.

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный – высокоочищенный рекомбинантный цитокин, полученный генно-инженерным способом. Он обладает широким спектром противовирусной активности, иммуномодулирующим, антипролиферативным действием [33]. Индукция внутриклеточных ферментов 2'-5'-олигоденилатсинтетазы и протеинкиназы путем активации эндорибонуклеаз, расщепляющих вирусную однонитиевую РНК, подавляет репликацию вируса. Активность ИФН-индуцируемых ферментов зависит от присутствия двунииевых РНК, формирующихся в процессе репликации вируса. ИФН-индуцируемые ферменты могут ингибировать проникновение вирусов в клетку, их декапсуляцию и/или сборку и высвобождение из клетки. ИФН стимулирует процесс презентации антигена иммунокомпетентным клеткам, модулирует активность естественных киллеров, участвующих в противовирусном иммунитете. Усиление экспрессии под влиянием ИФН основных антигенов гистосовместимости также содействует проявлению антивирусной активности путем усиления литических эффектов цитотоксичных Т-лимфоцитов в отношении клеток-мишеней. Кроме того, ИФН регулируют процессы перекисного окисления липидов на клеточных мембранах, способствуют восстановлению нарушенного гомеостаза и оказывают иммуномодулирующее действие: усиливают цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов, а также ускоряют продукцию антител и опосредованный ими лизис инфицированных клеток макро- и микрофагами.

Важно знать, что при интраназальном применении концентрация действующих веществ, достигаемая в крови, значительно ниже предела обнаружения (предел обнаружения ИФН альфа-2b составляет 1–2 МЕ/мл) и не имеет клинической значимости, главное – усиление защитных функций организма в месте применения препарата и возможного контакта организма с вирусом [35, 45].

Как показали результаты исследования интраназального применения лекарственного препарата, включающего человеческий рекомбинантный ИФН-α, мукозальный иммунитет у беременных женщин с острой респираторной инфекцией, параллельно с положительным клиническим эффектом препарата характеризуется снижением провоспалительного ИЛ-8, который относится к семейству хемокинов, активирующих нейтрофилы и моноциты и вызывающих их хемотаксис в очаг воспаления [46]. Эти данные являются обоснованием местного использования лекарственных препаратов, созданных на основе человеческого рекомбинантного ИФН-α, как для профилактики, так и для лечения.

Отечественный лекарственный препарат Гриппферон®, капли назальные (ФИРН М, Москва), содержит в составе ИФН

альфа-2b человеческий рекомбинантный $\geq 10\ 000$ МЕ/мл и полимерную основу. Препарат хорошо распределяется по поверхности слизистой и длительно (более 3 ч) на ней сохраняется. Полимерная основа стабилизирует молекулу ИФН, повышает его активность, обеспечивает более прочный контакт с клетками слизистой носа и способствует проникновению ИФН в межклеточное пространство. Приоритетность отечественного препарата Гриппферон® подтверждена патентом на международном уровне (патент № 2140285 во Всемирной организации интеллектуальной собственности РСТ в Женеве). Препарат Гриппферон®, капли назальные, зарегистрирован в Российской Федерации и разрешен к медицинскому применению Минздравом России. Препарат не имеет аналогов в мире.

Доказательная база безопасности применения Гриппферона у беременных основана на проведении доклинических и клинических исследований, а также на многолетнем опыте его использования. На основании изучения острой и хронической токсичности на лабораторных животных Гриппферон® был отнесен к классу нетоксичных безвредных веществ (по классификации токсичности, принятой ВОЗ в 1978 г.) [47]. В исследованиях, выполненных на культурах клеток, куриных эмбрионах и лабораторных мышах, было показано выраженное противовирусное действие препарата в отношении вирусов гриппа всех типов, в том числе «птичьего» гриппа H5N1, «свиного» гриппа A(H1N1)09, аденовируса, коронавируса, вирусов парагриппа, вируса краснухи. Гриппферон® задерживал репродукцию этих вирусов при введении его как по профилактической, так и по лечебной схемам (исследование выполнялось в ГУ «Научно-исследовательский институт гриппа», ФГУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Л. Пастера» Роспотребнадзора и Вирусологическом центре НИИ микробиологии Минобороны России). Доклинические испытания эмбриотоксического и терапевтического влияния назальных капель Гриппферон® проведены в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет» Минздрава России (руководитель исследований – доктор медицинских наук, профессор Ю.Ю. Елисеев). Установлено, что статистически достоверных изменений показателей функционального состояния и поведения самок, пред- и постимплантационной эмбриональной смертности, пороков развития, а также задержки развития плодов, состояния потомства по сравнению с контрольной группой не выявлено. Материалы по доклиническому изучению свидетельствуют о том, что Гриппферон® следует рассматривать как лекарственное средство, не оказывающее эмбриотоксическое и тератогенное действие [47].

Клиническое испытание проведено как многоцентровое проспективное плацебо-контролируемое рандомизированное исследование «Оценка лечебной эффективности и безвредности препарата Гриппферон®, капли назальные, в терапии острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у беременных женщин». По итогам клинического исследования сделаны выводы, что изучаемый препарат имел достоверную эффективность, выраженную в существенном сокращении сроков гиперемии слизистой ротоглотки, чихания, достоверно быстрой нормализации температуры тела. Отмечалось сокращение продолжительности течения забо-

левания по сравнению с плацебо и, соответственно, более быстрое восстановление нарушенных функций организма; выздоровление и отсутствие осложнений. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) установлено, что препарат способствовал сокращению выделения вирусных антигенов, обнаруженных в носовых ходах больных уже через 2 дня после начала лечения. Побочных эффектов не выявлено ни у одной беременной женщины [47, 48].

Многолетний опыт применения препарата Гриппферон® для профилактики гриппа и других ОРВИ у беременных в разных регионах страны (Нижегород, Чита, Саратов, Омск, Москва и др.) показал, что препарат относится к высокоэффективным средствам фармакологической экстренной неспецифической профилактики, обеспечивающим противовирусное действие и повышение неспецифической резистентности организма [11, 22–25]. В частности, согласно данным Т.Е. Белокриницкой и соавт. [23, 24], во время пандемии 2009 г. вирусом гриппа A(H1N1)09 препарат Гриппферон®, капли назальные, применялся в соответствии со специальным Клиническим протоколом по лечению гриппа и его осложнений у беременных, утвержденным Минздравом Забайкальского края и ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», по следующей профилактической схеме: по 3 капли в каждый носовой ход 5–6 раз в день (разовая доза 3000 МЕ, суточная – 15 000–18 000 МЕ) в течение 2 нед на любом сроке беременности. Показано, что из числа беременных, применявших с целью профилактики гриппа препарат Гриппферон®, заболели 40%, причем легкой формой гриппа – 73,4%. При этом одновременно установлено, что среди беременных, получавших профилактически данный лекарственный препарат, независимо от того, заболели они или избежали инфекции, аномалий развития эмбрионов и плода не выявлено. Эти данные согласуются с данными других авторов, которые также установили достоверно более низкую частоту возникновения гриппа и ОРВИ у беременных, получавших профилактику Гриппфероном, а также снижение тяжести возникших заболеваний [2, 6, 27, 48].

В 2006–2010 гг. на базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России была проведена оценка эффективности лекарственного препарата Гриппферон®, капли назальные, в профилактике ОРВИ у недоношенных новорожденных. Под наблюдением находились 220 новорожденных, в том числе 104 с низкой массой тела при рождении: из них 52 пациента (1-я группа) получали профилактику Гриппфероном, 52 пациента (2-я группа) не получали профилактику указанным препаратом. Остальные 116 детей имели очень низкую (<1500 г) и экстремально низкую (<1000 г) массу тела при рождении; из них 57 пациентов профилактически принимали Гриппферон® (3-я группа) и 59 пациентов (4-я группа) не получали данный препарат. Все новорожденные из родильного зала поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии, а после стабилизации состояния были переведены в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, где получали лечение по поводу различной соматоневрологической патологии. На момент назначения препарата Гриппферон®, капли на-

Таблица 1. Осложнения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа, возникшие у новорожденных с низкой массой тела при профилактике с использованием Гриппферона (1-я группа) и без него (2-я группа)

Показатель	1-я группа (P%); (n=52)	2-я группа (P%); (n=52)	p
Осложнения	5,71	11,1	<0,02
В том числе:			
отит	3,8	3,8	>0,05
пневмония	1,91	7,3	<0,01
Индекс профилактической эффективности			3,7

Таблица 2. Осложнения острой респираторной вирусной инфекции и гриппа, возникшие у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при профилактике с использованием Гриппферона (3-я группа) и без него (4-я группа)

Показатель	3-я группа (P%); (n=57)	4-я группа (P%); (n=59)	p
Осложнения	3,5	32,2	<0,001
В том числе:			
отит	1,8	3,4	<0,05
пневмония	1,7	28,8	<0,001
Индекс профилактической эффективности			9,2

зальные, возраст пациентов колебался от 1 до 6 нед. В исследование были включены пациенты, имевшие контакт с больной матерью или ребенком не менее 2 ч. 0 профилактической эффективности препарата судили по показателям заболеваемости детей (частоте возникновения ОРВИ, длительности и тяжести течения заболеваний в случаях их развития, частоте осложнений).

Анализ заболеваемости детей показал, что препарат обладает выраженной профилактической эффективностью, проявляющейся значимым снижением частоты заболеваний ОРВИ у детей, родившихся недоношенными. В группе пациентов, получавших Гриппферон®, не заболели 20 (38,5%) детей, а в группе сравнения – только 2 (3,8%) ($p < 0,001$). Средняя продолжительность заболеваний ОРВИ в 1-й группе была значимо меньше, чем во 2-й группе ($6,4 \pm 1,6$ и $11,54 \pm 4,3$ соответственно).

Анализ заболеваемости детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении показал, что различия в частоте регистраций ОРВИ среди детей, получавших препарат, и в группе сравнения были достоверны ($p < 0,001$). Значимо чаще отмечено отсутствие заболеваний ОРВИ у пациентов 3-й группы, из них ни разу не заболели 27 (47,4%) детей, а в 4-й группе заболели только 8 (13,6%) ($p < 0,001$). Средняя продолжительность заболеваний ОРВИ в 3-й группе была значимо меньше, чем в 4-й ($10,0 \pm 1,3$ и $13,2 \pm 5,6$ соответственно).

На фоне приема Гриппферона заболевания имели легкую форму течения, а клиническая симптоматика преимущественно проявлялась в виде катарального ринита и ринофарингита.

Данные о частоте осложнений возникших заболеваний ОРВИ у недоношенных детей в группах сравнения представлены в табл. 1 и 2.

Оценка безопасности применения исследуемого препарата показала отсутствие нежелательных явлений и побочных влияний на организм детей, родившихся недоношенными, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела, а также симптомов непереносимости. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения Гриппферона для профилактики ОРВИ у таких детей. Рекомендованная для профилактики ОРВИ схема назначения препарата у детей от 0 до 1 года эффективна для детей, родившихся недоношенными, в том числе с очень низкой и экстремально низкой массой тела.

Учитывая серьезные последствия ОРВИ у беременных и новорожденных, для ее профилактики необходимо использовать весь возможный арсенал отечественного рынка лекарственных средств с противовирусной активностью с первых недель эпидемии. При этом важно учитывать, что специфические и неспецифические факторы защиты организма тесно связаны между собой и дополняют друг друга [49]. Лекарственный препарат Гриппферон®, обладающий высоким уровнем эффективности и безопасности за счет наличия доказательной базы по проведенным клиническим исследованиям на всех категориях населения (взрослые, дети, беременные), может быть рекомендован в качестве препарата выбора для эффективной экстренной фармакологической профилактики гриппа и ОРВИ у беременных и новорожденных.

Медико-социальная значимость применения данного препарата определена возможностью предупреждения возникновения и снижения тяжести вирусной инфекции, являющейся фактором риска развития акушерской и перинатальной патологии, что способствует снижению материнской, перинатальной и младенческой смертности – основных целевых показателей.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России:
Панова Ирина Александровна – доктор медицинских наук, заведующая отделом акушерства и гинекологии
 E-mail: ia_panova@mail.ru

Малышкина Анна Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, директор

E-mail: ivniimid@inbox.ru

Сотникова Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической иммунологии

E-mail: niimid.immunt@mail.ru

Чаша Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста

ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова О.В. и др. Острые респираторные заболевания у детей : методические рекомендации. М., 2008. 36 с.
2. Гапонюк П.Я., Дорошенко Е.М. Роль российского препарата Гриппферон в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ // Поликлиника. 2008. № 5. С. 22-26.
3. Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная респираторная терапия. Рекомендации по организации и проведению иммунизации беременных и родильниц против гриппа А(Н1N1) вакцинами, разрешенными к применению на территории Российской Федерации : информационное письмо Минздрава России, 2016.
4. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных / под ред. О.И. Киселева. СПб. : НП-Принт, 2014. 80 с.
5. Неонатология: национальное руководство / под ред. Н.Н. Володина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. 848 с.
6. Осидак Л.В., Дриневский В.П., Гапонюк П.Я. Гриппферон : методическое пособие для врачей. СПб., 2009. 57 с.
7. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика : научно-практическая программа Союза педиатров России. М. : Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2002. 69 с.
8. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. 1997. № 4. С. 7–13.
9. Соколова М.Ю. Профилактика острой аденовирусной инфекции у беременных // Consilium Medicum. Гинекология. 2005. № 11 (5). С. 333–335.
10. Зайцев А.А., Горелов А.В., Клочков О.И. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии // Вестн. семейной медицины. 2009. № 5. С. 18–23.
11. Кузьмин В.Н. Проблема вируса гриппа Н1N1 и особенности заболевания у женщин во время беременности // Леч. врач. 2012. № 1. С. 66–68.
12. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2004. Т. 3, № 2. С. 7–13.
13. Акушерство : национальное руководство / под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. 2-е изд., перераб. и доп. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 1080 с.
14. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Исходы беременности, иммунологическое состояние плаценты после ОРВИ, перенесенной беременной, профилактика, лечение // Журн. акушерства и женских болезней. 2005. № 3. С. 12–18.
15. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. М., 2004. 494 с.
16. Михайлова Е.В., Романовская А.В., Салов И.А., Чудакова Т.К. Проблема ОРВИ и гриппа А(Н1N1) в современном акушерстве // Саратов. науч.-мед. журн. 2012. № 8 (2). С. 218–223.
17. Тарбаева Д.А., Крстинов М.П., Загородняя Э.Д., Иозефсон С.А. и др. Акушерские и перинатальные исходы беременности, осложненной острой респираторной инфекцией во втором триместре гестации // Акуш. и гин. 2012. № 2. С. 67–71.
18. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., 2000. 430 с.
19. Малеев В.В., Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Романовская А.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в постэпидемический период // Саратов. науч.-мед. журн. 2013. № 9 (2). С. 186–192.
20. Lim Boon H., Mahmood Tahir A. Influenza A(H1N1) 2009 (Swine Flu) and Pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. (India). 2011. Vol. 61, N 4. P. 386–393 (По данным United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS)).
21. Van Kerkhove M.D., Vandemaële K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis // PLoS Med. 2011. Vol. 8, N 7. Article ID e100105.
22. Романовская А.Е., Малеев В.В., Хворостухина Н.Ф. Влияние гриппа на течение беременности, развитие плода и состояние здоровья новорожденного // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2014. Т. 13, № 2. С. 49–53.
23. Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Трубицына А.Ю., Тарбаева Д.А. Медикаментозная профилактика гриппа у беременных // Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2012. Т. 11, № 4. С. 31–36.
24. Белокриницкая Т.Е. Грипп у беременных: уроки жизни и смерти // Status Praesens. 2014. № 3. С. 58–63.
25. Краснов В.В. Рациональная терапия гриппа и ОРВИ у детей раннего возраста // Ремедиум Приволжья. 2015. № 10 (140). С. 35.
26. Муратова Н.Г., Попова И.В., Беляков В.А. Иммунный статус и его коррекция у часто болеющих детей с ОРЗ // Ремедиум Приволжья. 2014. № 10. С. 16–19.
27. Феклисова Л.В. Клинико-лабораторная оценка использования препарата интерферона у детей с острой респираторной патологией в лечебных и оздоровительных учреждениях // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 1. С. 71–75.
28. Белокриницкая Т.Е., Лига В.Ф., Кошмелева Е.А., Трубицына А.Ю. Оценка факторов риска и эффективности профилактических мероприятий у беременных в период пандемии гриппа А(Н1N1)09 // Доктор Ру. 2011. № 9 (69). С. 7–10.
29. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В. Вирусные инфекции и беременность. М. : Дипак, 2005. 173 с.
30. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians. June 30, 2009. URL: http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant_guidance.htm.
31. CDC. Updated interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. October 23, 2009. URL: http://www.flu.gov/professional/hospital/pregnant_antiviral_message.htm.

32. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // *Lancet*. 2009. Vol. 374. P. 451–458.
33. Miller A.C., Safi F., Husa S. Novel Influenza A(H1N1) Virus Among Gravid Admissions // *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170, N 10. P. 868–873.
34. Rasmussen S.A., Jamieson J.J., Bresee J.S. Pandemic influenza and pregnant women // *Emerg. Infect. Dis.* 2008. Vol. 14, N 1. P. 95–100.
35. Satpathy H.K., Lindsay M., Kawwass J.F. Novel H1N1 virus infection and pregnancy // *Postgrad. Med.* 2009. Vol. 121, N 6. P. 106–112.
36. Малышев Н.А., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Ершов Ф.И. Современные подходы к повышению эффективности терапии и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций // *Consilium Medicum*. 2005. Т. 10, № 10. URL: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/12987>
37. Филькина О.М., Воробьева Е.А. Профилактика ОРВИ в периоды высокой вероятности их возникновения у детей // *Вопр. практической педиатрии*. 2015. Т. 10. № 6. С. 85–89.
38. Цидвинцева Л.Н. Комплексное исследование состояния плода при беременности и в родах // *АГ-инфо*. 2006. № 1. С. 24–27.
39. Быкова В.П. Слизистая оболочка носа и околоносовых пазух как иммунный барьер верхних дыхательных путей // *Рос. ринология*. 1993. № 1. С. 40–46.
40. Кильсенбаева Ф.А. Состояние местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей в норме и при воспалении : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2002. 23 с.
41. Хан М.А., Микитченко Н.А., Червинская А.В. Динамика показателей мукозального иммунитета, цитобактериологического и морфофункционального состояния слизистой ротоглотки у часто болеющих школьников под влиянием галотерапии // *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2011. № 1 (24). Ч. С. 33–36; № 2 (25). Ч. 2. С. 30–34.
42. Цыпкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей // *Рос. аллергол. журн.* 2011. № 2. С. 22–26.
43. Mestecky J., Russel M.W., Elson C.O. Perspectives on mucosal vaccines: is mucosal tolerance barrier // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179, N 9. P. 5633–5638.
44. Ершов В.И. Пять десятилетий интерферона : материалы юбилейной конференции, посвященной открытию интерферонов. М. : Медицина, 2007. С. 11–34.
45. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A(H1N1). URL: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCRswineH1Assay-2009_20090430.pdf.
46. Мещерякова А.К., Костинов М.П., Магаршак О.О., Гусева Т.С. и др. Показатели местного иммунитета у беременных с острой респираторной инфекцией на фоне интерферонотерапии // *Вопр. гин., акуш. и перинатол.* 2014. Т. 13, № 2. С. 44–48.
47. Васильева Т.П., Чумаков А.С. Гриппферон: от экспериментальных исследований до практического использования // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2013. № 2. С. 31.
48. Гапонюк П.Я., Щипанова А.И. Профилактика и лечение острых респираторных заболеваний у детей и беременных женщин // 5-я научно-практическая конференция «Инфекционные болезни и антимикробные средства». М. : ГЕОС, 2007. С. 13–14.
49. Белокриницкая Т.Е., Ларева Н.В., Пархоменко Ю.В., Шаповалов К.Г. и др. Клинический протокол по лечению гриппа и его осложнений у беременных. Чита : ИИЦ ЧГМА, 2009. 20 с.

REFERENCES

1. Blinova O.V., et al. Acute respiratory infections in children: Guidelines. Moscow; 2008: 36 p.
2. Gaponyuk P.Ya., Doroshenko E.M. The role of the Russian medication Grippferon in the treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Poliklinika [Polyclinic]*. 2008; (5): 22–6. (in Russian)
3. Influenza A/H1N1 and pneumonia as a complication in pregnant women. Causal respiratory therapy. Recommendations on the organisation and conduct of immunization of pregnant and postpartum women against influenza A (H1N1) with vaccines licensed for use in the Russian Federation: Newsletter of the Russian Ministry of Health; 2016. (in Russian)
4. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of influenza in pregnant women. Edited by Kiselev O.I. St. Petersburg: NP-Print; 2014: 80 p. (in Russian)
5. Neonatology: National Manual. Edited by N.N. Volodin. Moscow: GEOTAR-Media; 2007: 848 p. (in Russian)
6. Osidak L.V., Drinevskiy V.P., Gaponyuk P.Ya. Grippferon: Methodological manual for doctors. St. Petersburg; 2009: 57 p. (in Russian)
7. Acute respiratory infections in children: treatment and prevention: Theoretical and practical program of the Union of pediatricians of Russia. Moscow: International Foundation for Maternal and Child Health; 2002: 69 p. (in Russian)
8. Belyakov I.M. The immune system of mucous. *Immunologiya [Immunology]*. 1997; (4): 7–13. (in Russian)
9. Sokolova M.Yu. Prevention of acute adenovirus infection in pregnant women. *Consilium Medium. Ginekologiya [Consilium Medium. Gynecology]*. 2005; 11 (5): 333–5. (in Russian)
10. Zaytsev A.A., Gorelov A.V., Klochkov O.I. Acute respiratory viral infections: prospects for antiviral therapy. *Vestnik semeynoy meditsiny [Journal of Family Medical Practice]*. 2009; (5): 18–23. (in Russian)
11. Kuzmin V.N. The problem of the influenza virus H1N1 and the disease characteristics in women during pregnancy. *Lechashchiy vrach [General Practitioner]*. 2012; (1): 66–8. (in Russian)
12. Afanas'eva N.V., Strizhakov A.N. The outcomes of pregnancy and childbirth in patients with placental insufficiency of varying severity. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2004; Vol. 3 (2): 7–13. (in Russian)
13. *Obstetrics: National Manual*. Edited by Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskiy V.E. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Med; 2015: 1080 p.
14. Kosheleva N.G., Zubzhitskaya L.B. Pregnancy outcomes, immunomorphologic condition of placenta after ARV infection of pregnant woman. Prevention. Treatment. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]*. 2005; (3): 12–8. (in Russian)
15. Kulakov V.I., Ordzhonikidze N.V., Tyutyunnik V.L. Placental insufficiency and infection. Moscow; 2004: 494 p. (in Russian)
16. Mikhaylova E.V., Romanovskaya A.V., Salov I.A., Chudakova T.K. Issue of acute respiratory viral infection and influenza A (H1N1, swine flu) in modern obstetrics. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*

[Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2012; Vol. 8 (2): 218–23. (in Russian)

17. Tarbaeva D.A., Krstinov M.P., Zagorodnyaya E.D., Iozefson S.A., Cherdantsev A.P. The obstetric and perinatal outcomes of acute respiratory infection-complicated pregnancy in the second trimester of pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2012; (2): 67–71. (in Russian)

18. Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. *Immunology*. Moscow; 2000: 430 p. (in Russian)

19. Maleev V.V., Mikhaylova E.V., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in post-pandemic period. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Saratov Journal of Medical Scientific Research]. 2013; Vol. 9 (2): 186–92. (in Russian)

20. Lim Boon H., Mahmood Tahir A. Influenza AH1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy. 2010. *J Obstet Gynaecol India*. 2011; Vol. 61 (4): 386–93.

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

22. Romanovskaya A.E., Maleev V.V., Khvorostukhina N.F. The effect of influenza on the pregnancy duration, the foetus development and the health of a newborn baby. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2014; Vol. 13 (2): 49–53. (in Russian)

23. Belokrinitskaya T.E., Liga V.F., Trubitsyna A.Yu., Tarbaeva D.A. Prevention of influenza with medications in pregnant women. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2012; Vol. 11 (4): 31–6. (in Russian)

24. Belokrinitskaya T.E. Influenza in pregnant women: lessons of life and death. *Status Praesens*. 2014; (3): 58–63. (in Russian)

25. Krasnov V.V. Rational treatment of influenza and acute respiratory viral infections in infants. *Remedium Privolzhye* [Remedium Privolzhye]. 2015; 10 (140): 35. (in Russian)

26. Muratova N.G., Popova I.V., Belyakov V.A. Immune status and its correction in frequently ill children with acute respiratory infections. *Remedium Privolzh'e* [Remedium Privolzhye]. 2014; (10): 16–9. (in Russian)

27. Feklisova L.V. Clinical and laboratory evaluation of interferon preparations used in children with acute respiratory diseases in therapeutic and health-improving institutions. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and Infectious Diseases]. 2012; (1): 71–5. (in Russian)

28. Belokrinitskaya T.E., Liga V.F., Koshmeleva E.A., Trubitsyna A.Yu. Assessment of risk factors and the efficacy of preventive measures among pregnant women during the influenza A (H1N1) 09 pandemic. *Doctor.Ru*. 2011; 9 (69): 7–10. (in Russian)

29. Kuzmin V.N., Adamyan L.V. *Viral Infections and Pregnancy*. Moscow : Dipak; 2005: 173 p. (in Russian)

30. CDC. Pregnant Women and Novel Influenza A (H1N1) Virus: Considerations for Clinicians. June 30, 2009. URL: http://www.cdc.gov/h1n1flu/clinician_pregnant_guidance.htm.

31. CDC. Updated interim Recommendations for Obstetric Health Care Providers Related to Use of Antiviral Medications in the Treatment and Prevention of Influenza for the 2009-2010 Season. October 23, 2009. URL: http://www.flu.gov/professional/hospital/pregnant_antiviral_message.htm.

32. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374: 451–8.

33. Miller A.C., Safi F., Husa S. Novel influenza A(H1N1) virus among gravid admissions. *Arch Intern Med*. 2010; Vol. 170 (10): 868–73.

34. Rasmussen S.A., Jamieson J.J., Bresee J.S. Pandemic influenza and pregnant women. *Emerg Infect Dis*. 2008; Vol. 14 (1): 95–100.

35. Satpathy H.K., Lindsay M., Kawwass J.F. Novel H1N1 virus infection and pregnancy. *Postgrad Med*. 2009; Vol. 121 (6): 106–12.

36. Malyshev N.A., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Ershov F.I. Modern approaches to improve the effectiveness of treatment and prevention of influenza and other acute respiratory viral infections. *Consilium Medicum*. 2005; Vol. 10 (10). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.consilium-medicum.com/medicum/article/12987>. (in Russian)

37. Filkina O.M., Vorob'eva E.A. Prevention of acute respiratory viral infections in children in high-risk periods. *Voprosy klinicheskoy pediatrii* [Clinical Practice in Pediatrics]. 2015; Vol. 10 (6): 85–9. (in Russian)

38. Tsidvintseva L.N. An overall study of the condition of the fetus during pregnancy and childbirth. *AG-info*. 2006; (1): 24–7. (in Russian)

39. Bykova V.P. Nasal mucosa and paranasal sinuses as an immune barrier of the upper respiratory tract. *Rossiyskaya Rinologiya* [Russian Rhinology]. 1993; (1): 40–6. (in Russian)

40. Kilsenbaeva F.A. Status of local immunity of the mucous membranes of the upper respiratory tract in normal and inflammation. *Abstract of Diss. Ufa*; 2002: 23 p. (in Russian)

41. Khan M.A., Mikitchenko N.A., Chervinskaya A.V. The effect of halotherapy on mucosal immunity, cytobacteriological and morphofunctional state of oropharyngeal mucous membrane in children with acute respiratory disease. *Allergologiya i immunologiya v pediatrii* [Allergology and Immunology in Pediatrics]. Part I: 2011; (1): 33–6; Part II: 2011; (2): 30–4. (in Russian)

42. Tsyvkina A.A., Luss L.V., Tsarev S.V. Mucosal immunity upper airways dysfunction. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal* [Russian Allergy Journal]. 2011; (2): 22–6. (in Russian)

43. Mestecky J., Russel M.W., Elson C.O. Perspectives on mucosal vaccines: is mucosal tolerance barrier. *J Immunol*. 2007; Vol. 179 (9): 5633–8.

44. Ershov V.I. Five decades of interferon. In: *Materialy yubileynoy konferentsii, posvyashchennoy otkrytiyu interferonov* [Proceedings of the Anniversary Conference dedicated to the interferon discovery]. Moscow: Meditsina; 2007: 11–34. (in Russian)

45. World Health Organization. CDC protocol of realtime RTPCR for influenza A(H1N1). http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCRswineH1Assay-2009_20090430.pdf.

46. Meshcheryakova A.K., Kostinov M.P., Magarshak O.O., Guseva T.S., et al. Local immunity levels in pregnant women with acute respiratory infections during the interferon-based therapy. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2014; Vol. 13 (2): 44–8. (in Russian)

47. Vasilyeva T.P., Chumakov A.S. Grippferon: from experimental studies to practical use. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2013; (2): 124–31. (in Russian)

48. Gaponyuk P.Ya., Shchipanova A.I. Prevention and treatment of acute respiratory infections in children and pregnant women. In: *5-ya Nauchno-prakticheskaya konferentsiya «Infektsionnye bolezni i antimikrobnaya sredstva»* [5th Scientific Conference «Infectious diseases and antimicrobial agents»]. Moscow : GEOS; 2007: 13–4. (in Russian)

49. Belokrinitskaya T.E., Lareva N.V., Parkhomenko Yu.V., Shapovalov K.G., et al. Clinical protocol for the treatment of influenza and its complications in pregnancy. Chita: Information and Publishing Center of Chita State Medical Academy; 2009: 20 p.