



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»
Кафедра инфекционных болезней

Грипп у беременных: принципы терапии и профилактики

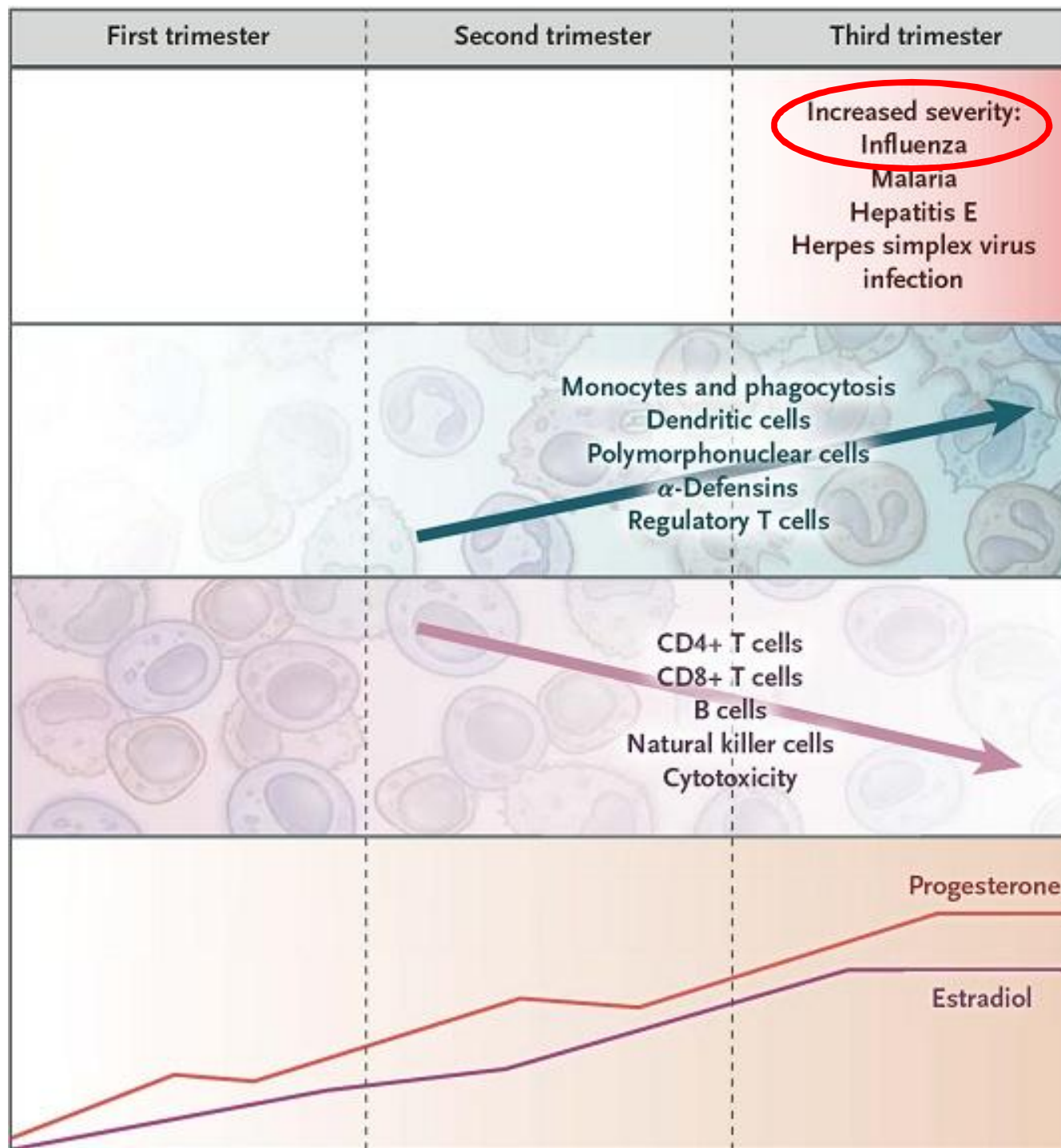
Доцент кафедры Н.В.Соловей

20.01.2017

Минский городской центр гигиены и эпидемиологии

Контингенты группы риска тяжелого и осложненного течения сезонного гриппа



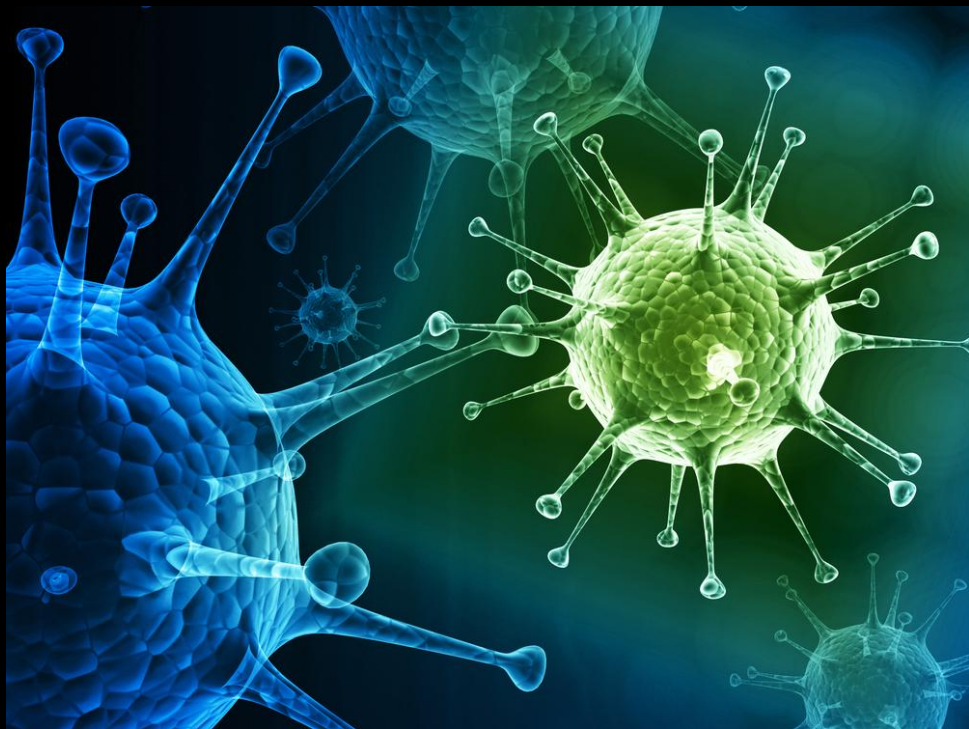


Изменения
иммунной
системы
беременной
женщины
предрасполагает
к более
тяжелому
течению ряда
инфекций

Kourtis A. et al. N Engl J
Med 2014; 370:2211

Летальность от гриппа у беременных

- Пандемия 1918 г. – 27% всей летальности (50% из них имели пневмонию)
- Пандемия 1957 г. – 50% от всей летальности среди женщин репродуктивного возраста
- Пандемия 2009 г.:
 - США – 5% всей летальности (при этом беременные женщины составляли только 1% популяции США)
 - Страны с низким уровнем дохода – 25% против 8% по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста



Терапия гриппа у беременных



Основные вопросы при определении тактики лечения гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Безопасно ли лечение для беременных?
- Как быстро нужно начинать лечить?
- А эффективно ли лечение в принципе?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом гриппе?



Основные вопросы при определении тактики лечения гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Безопасно ли лечение для беременных?
- Как быстро нужно начинать лечить?
- А эффективно ли лечение в принципе?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом гриппе?

Этиотропная терапия гриппа: показания (1)

- Как можно раньше пациентам с подтвержденным или предполагаемым гриппом, которые:
 - госпитализированы
 - имеют тяжелое, прогрессирующее или осложненное течение заболевания
 - являются группой риска по осложненному течению гриппа

Этиотропная терапия гриппа: показания (2)

- Пациенты группы риска по осложненному течению гриппа:
 - дети до 2 лет
 - взрослые 65 лет и старше
 - пациенты с хроническими заболеваниями:
 - бронхолегочными (включая БА)
 - сердечно-сосудистыми (исключая изолированную АГ)
 - метаболическими (включая сахарный диабет)
 - неврологическими (ДЦП, эпилепсия, инсульт, деменция, миодистрофия и др.)
 - гематологическими (включая серповидно-клеточную анемию)
 - хронической болезнью почек
 - циррозом печени
 - злокачественными новообразованиями

Этиотропная терапия гриппа: показания (3)

- Пациенты группы риска по осложненному течению гриппа:
 - иммунокомпрометированные пациенты (в т.ч. медикаментозная иммуносупрессия, ВИЧ)
 - **беременные женщины и родильницы (в течение 2 недель после родов)**
 - пациенты моложе 19 лет, длительно получающие антиагрегантную терапию аспирином
 - лица с патологическим ожирением ($\text{ИМТ} \geq 40$)
 - резиденты домов длительного ухода и других интернатов

Относительный риск госпитализации, поступления в ОРИТ и смерти у беременных с гриппом А H1N1pdm09

TABLE 1

Relative risk of hospitalization, intensive care unit admission, death, or any severe outcome in pregnant women due to 2009 H1N1 influenza

Paper	Risk of hospitalization	Risk of ICU admission	Risk of death	Risk of severe disease
New South Wales Public Health Network ¹¹⁰		RR, 5.8 ^a	RR, 10.2 ^a	
ANZIC ⁸		RR, 7.4 ^a		
Campbell et al ¹²³		RR, 0.7 (0.4–1.2) ^a	RR, 1.1 (0.3–4.1) ^a	RR, 0.7 (0.4–1.3)
Creanga et al ¹³	RR, 7.2 ^a			RR, 4.3 ^a
Fuhrman et al ⁶²			aOR, 0.3 (0.04–3.0)	aOR, 0.5 (0.2–0.8)
Gérardin et al ⁴⁶		RR, 0.4 (0–2.6) ^a		
Hanslik et al ²³		OR, 5.2 (4.0–6.9)	OR, 1.4 (0.3–4.2)	
Jamieson et al ³	RR, 4.3 (2.3–7.8) ^b			
Kelly et al ²⁸	RR, 5.2 (4.6–5.8) ^b	RR, 6.5 (4.8–8.8) ^b	RR, 1.4 (0.4–4.5) ^b	
Koegelenberg et al ²⁹			OR, 1.13 (0.14–8.88)	
Oliveira et al ⁸¹			RR, 1.07 (.82–1.41) ^a	
Yang et al ⁵³			OR, 0.8 (0.2–3.5)	OR, 0.4 (0.2–3.4)
Zarychanski et al ¹⁰⁶		OR, 3.64 (0.86–15.4) ^{a,c}		

ANZIC, ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System; aOR, adjusted odds ratio; ICU, intensive care unit; OR, odds ratio; RR, relative risk.

^a Compared to nonpregnant women of reproductive age; ^b Compared to general population; ^c This number reports increased odds that pregnant women would require ICU admission over that they would require only outpatient treatment.

Предикторы летальности при гриппе А H1N1pdm09

- Румыния, 2009-2011 г.г., ретроспективный анализ
- 662 пациента с ТОРС, 230 – с лабораторно подтвержденным гриппом
- Инфицирование вирусом гриппа А H1N1pdm09 – важнейший предиктор летальности у пациентов с ТОРС
- Среди пациентов с гриппом А H1N1pdm09 независимые факторы риска неблагоприятного исхода:
 - патологическое ожирение (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,6-31,2)
 - наличие иммуносупрессии (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,1-13,4)
 - **беременность (ОШ 7,1; 95% ДИ 1,6-31,2)**

Удельный вес беременных женщин среди умерших в странах Центральной Америки пациентов от гриппа А H1N1 pdm09 (2009-2010 г.г.)

Table 1 Demographic characteristics of decedents associated with influenza A(H1N1)pnd09 in Central America, 2009-2010

Country	Decedents for influenza H1N1pnd09			General population (2009)	
	Number of cases	Median age in years (IQR)	Pregnant and postpartum women cases (%)	Percentage of pregnant woman in the general population by country ^a	Total country population (per million inhabitants) ^b
Costa Rica	74	41 (26–55)	4 (5 %)	1.6 %	4.6
Dominican Republic	21	25 (20–36)	5 (24 %)	2.2 %	9.8
El Salvador	32	15 (1–39)	6 (19 %)	2.1 %	6.1
Guatemala	17	34 (24–38)	5 (29 %)	3.3 %	14.0
Honduras	18	26 (3–42)	5 (28 %)	2.7 %	7.4
Nicaragua	9	30 (2–44)	1 (11 %)	2.4 %	5.7
Panama	12	23 (2–51)	1 (8 %)	2.1 %	3.5
All	183	32 (17–46)	27 (15 %)	2.3 %	51.1

- 183 летальных исхода, обусловленных гриппом:
 - 101 (55%) погибших - женщины
 - 20% из них – беременные, 7% - в послеродовом периоде

Летальность от гриппа у беременных возрастает пропорционально сроку гестации

- По данным CDC с апреля по август 2009 г. летальность среди беременных с гриппом H1N1pdm09 – 3,8% (30/788)
- Распределение женщин, погибших от пандемического гриппа, в зависимости от триместра беременности:
 - I триместр – 7,1%
 - II триместр – 26,8%
 - III триместр – 64,3%

Последствия перенесенного гриппа для плода и новорожденного

- Прямого тератогенного воздействия гриппа на плод не доказано
- Среди беременных женщин, перенесших грипп, статистически значимо повышен риск:
 - **Невынашивания беременности** (особенно на ранних сроках)
 - **Некоторых пороков развития у плода** (дефект нервной трубки вследствие гипертермии у матери на ранних сроках беременности)
 - **Преждевременных родов**
 - **Низкого веса плода при рождении**
 - **Мертворождений**
 - **Неонатальной смертности**

Грипп во время беременности ассоциирован с риском врожденных пороков сердца у плода

	Normal (n = 5236)	Defected (n = 145)	Total (n = 5381)	t/χ^2	P
Infectious diseases					
Mflu, n (%)					
No	3619 (69.1)	94 (64.8)	3713 (69.0)	7.837	0.020
Yes	1484 (28.4)	42 (29.0)	1526 (28.4)		
N/A	131 (2.5)	9 (6.2)	140 (2.6)		
Mumps, n (%)					
No	5186 (99.1)	144 (99.3)	5330 (99.1)	0.28	0.869
Yes	10 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.2)		
N/A	38 (0.7)	1 (0.7)	39 (0.7)		
Measles, n (%)					
No	5184 (99.0)	143 (98.6)	5327 (99.0)	2.052	0.358
Yes	9 (0.2)	1 (0.7)	10 (0.2)		
N/A	41 (0.8)	1 (0.7)	42 (0.8)		
Rubella, n (%)					
No	5187 (99.1)	144 (99.3)	5331 (99.1)	0.278	0.87
Yes	10 (0.2)	0 (0.0)	10 (0.2)		
N/A	37 (0.7)	1 (0.7)	38 (0.7)		
Chicken pox, n (%)					
No	5178 (98.9)	144 (99.3)	5322 (99.0)	0.451	0.798
Yes	16 (0.3)	0 (0.0)	16 (0.3)		
N/A	39 (0.7)	1 (0.7)	40 (0.7)		
Hepatitis, n (%)					
No	5046 (96.6)	138 (95.2)	5184 (96.6)	0.951	0.622
Yes	53 (1.0)	2 (1.4)	55 (1.0)		
N/A	122 (2.3)	5 (3.4)	127 (2.4)		



Всем
беременным женщинам с
гриппом

в любом триместре
беременности
показано назначение
этиотропной терапии
как можно раньше
от начала заболевания



Основные вопросы при определении тактики лечения гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Безопасно ли лечение для беременных?
- Как быстро нужно начинать лечить?
- А эффективно ли лечение в принципе?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом гриппе?

Возможности этиотропной терапии гриппа

РИМАНТАДИН

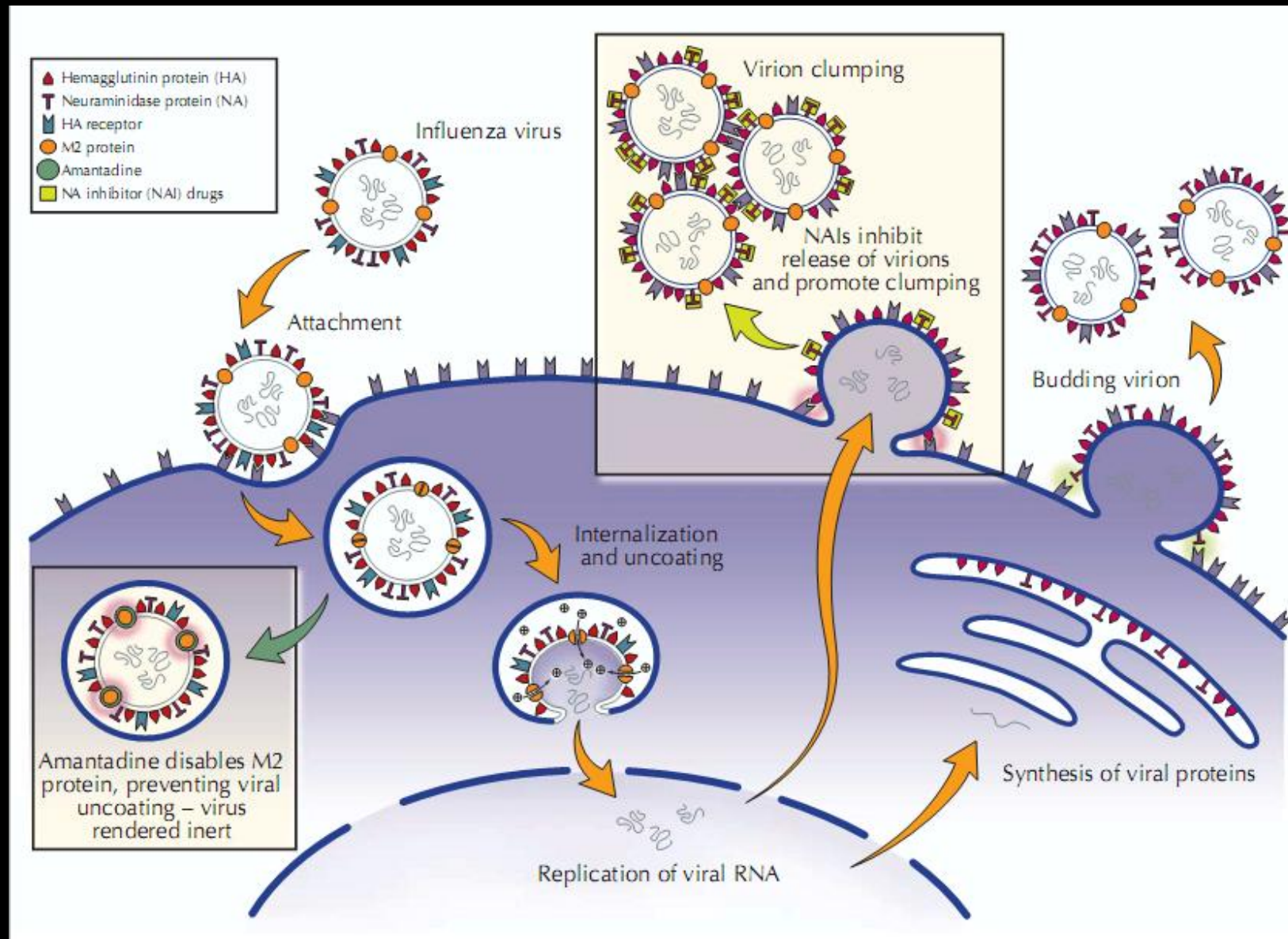


АМАНТАДИН



Блокаторы M2-каналов

Адамантаны: механизм действия

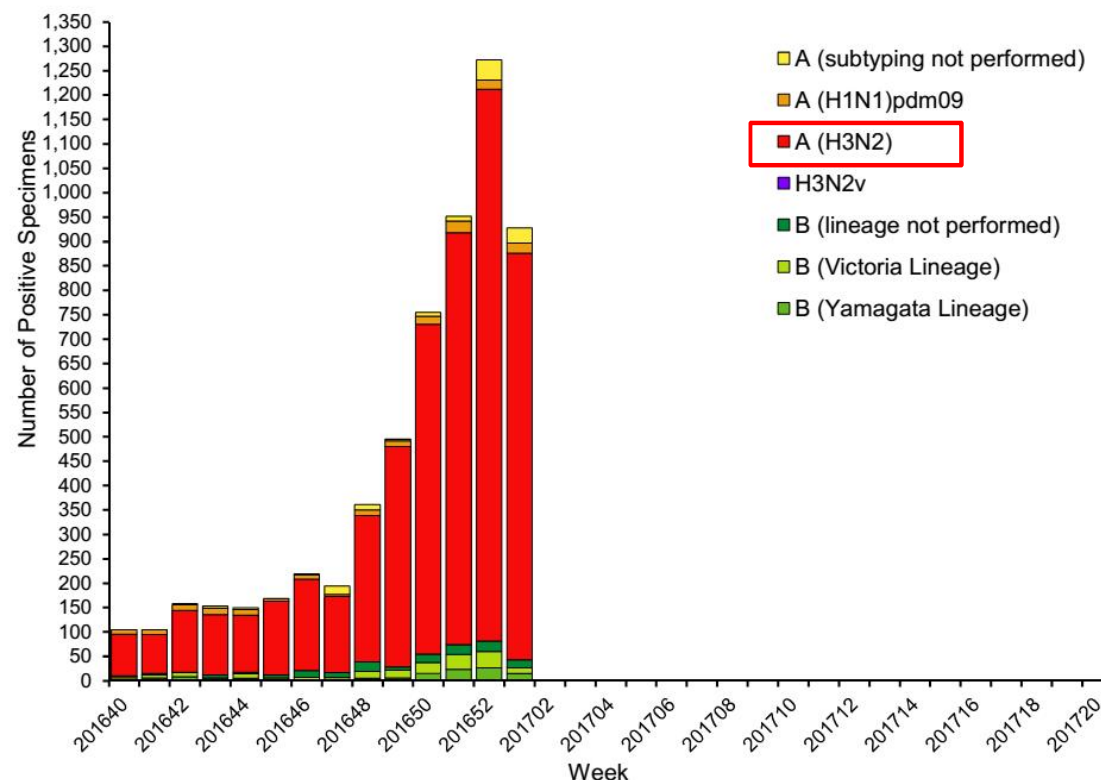


Резистентность вируса гриппа к адамантанам

- Природная резистентность: грипп В, грипп А Н1N1pdm09
- Приобретенная резистентность – мутации М2-протеина в позициях 26, 27, 30, 31, 34 – характерна для преобладающего в настоящее время гриппа А Н3N2
- Часто быстрое развитие резистентности у изначально чувствительных вариантов вируса – резистентность у 30-80% первоначально чувствительных изолятов после нескольких дней терапии амантадином

Превалирующие варианты гриппа в США по данным FluView (на 16.01.17)

Influenza Positive Tests Reported to CDC by U.S. Public Health Laboratories
National Summary, 2016-2017 Season



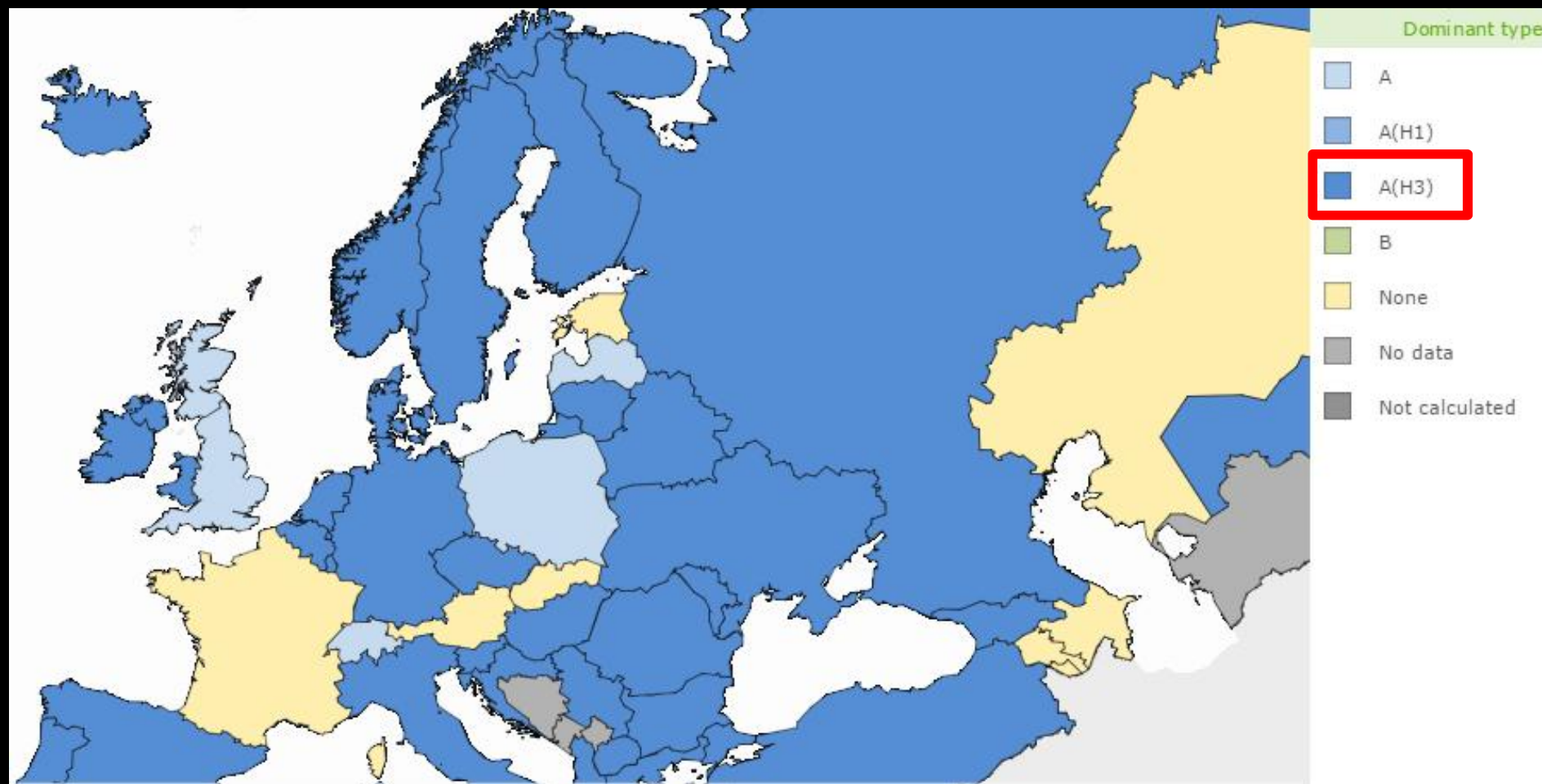
FLUVIEW

A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division



<http://www.cdc.gov/flu/weekly/>

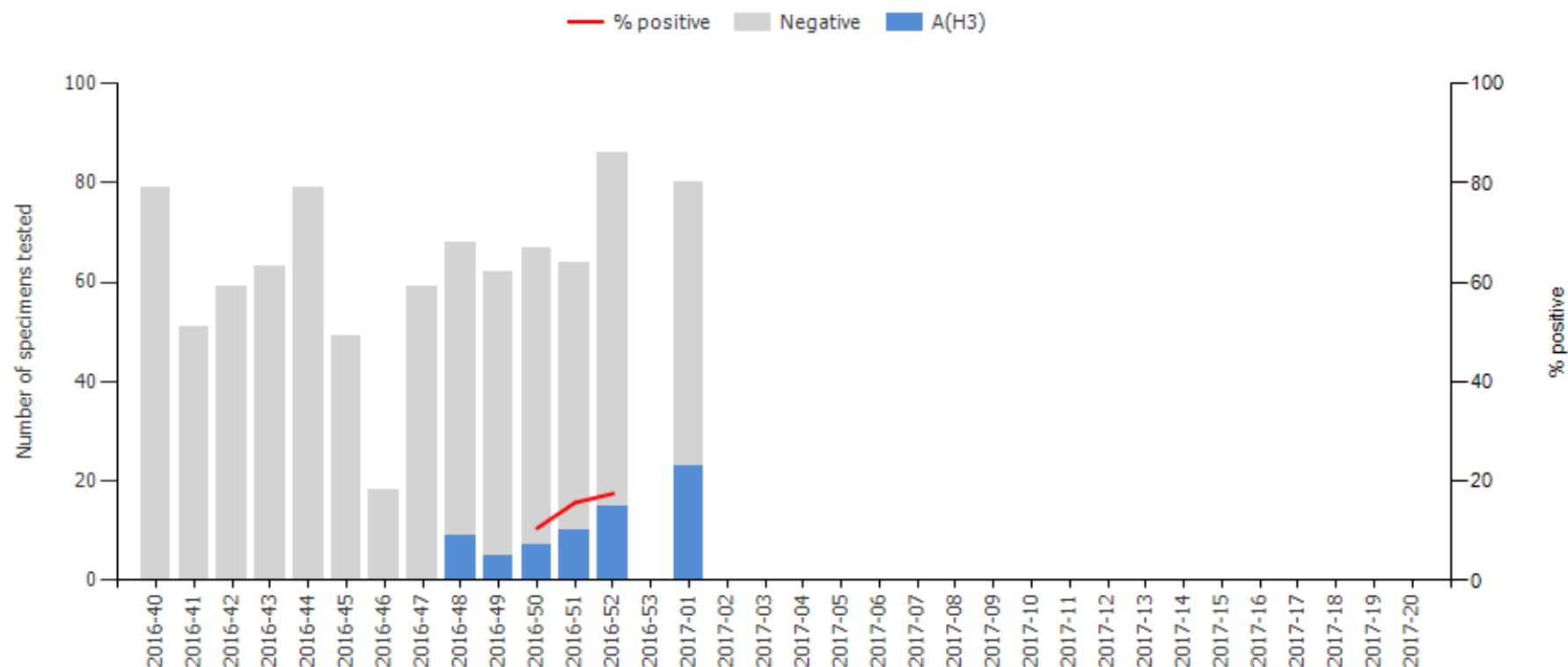
Доминирующие варианты гриппа в Европе по данным ВОЗ (на 20.01.17)



Доминирующие варианты гриппа в Республике Беларусь по данным ВОЗ (на 20.01.17)

Virus detections by (sub)type

Country: Belarus Source: Sentinel





- Сегодня группа адамантанов не применяется в клинической практике вследствие природной и приобретенной резистентности у большинства циркулирующих вариантов вируса гриппа

Swine Influenza (2013 Edition) by Richt J., Webby R.

FluWatch, August 12-25, 2012. Public Health Agency of Canada

Возможности этиотропной терапии гриппа

**ОЗЕЛЬТАМИВИР
(ТАМИФЛЮ, ФЛУСТОП)**

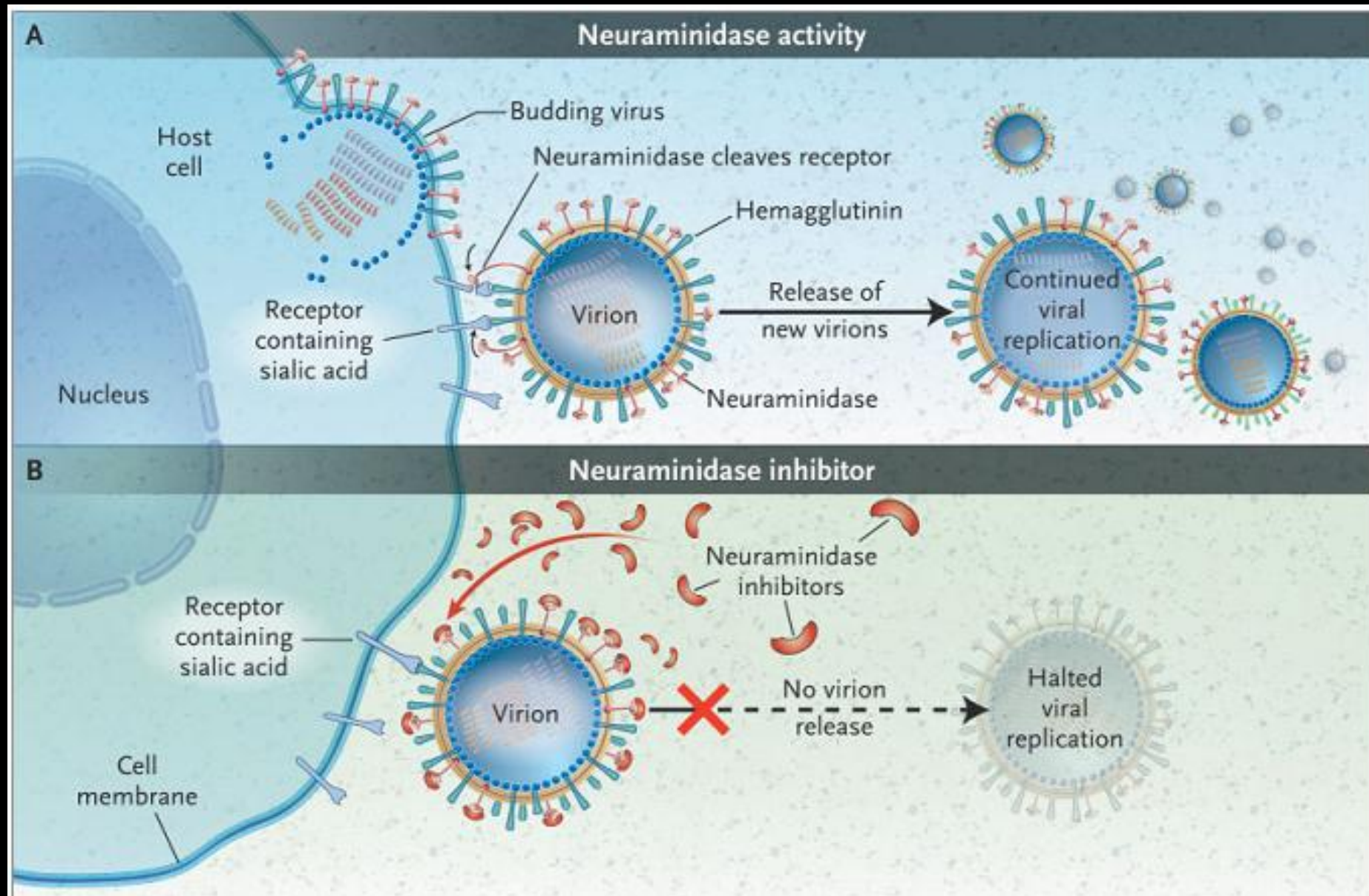


**ЗАНАМИВИР
(РЕЛЕНЗА)**



Ингибиторы нейраминидазы

Ингибиторы нейраминидазы: механизм действия



Резистентность к ингибиторам нейраминидазы: данные FluView (на 16.01.17)

Neuraminidase Inhibitor Resistance Testing Results on Samples Collected Since October 1, 2016

	Oseltamivir		Zanamivir		Peramivir	
	Virus Samples tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)	Virus Samples tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)	Virus Samples tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)
Influenza A (H1N1)pmd09	51	0 (0.0)	51	0 (0.0)	51	0 (0.0)
Influenza A (H3N2)	317	0 (0.0)	317	0 (0.0)	251	0 (0.0)
Influenza B	81	0 (0.0)	81	0 (0.0)	81	0 (0.0)

FLUVIEW

A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division



<http://www.cdc.gov/flu/weekly/>

Резистентность циркулирующих вирусов гриппа А к ингибиторам нейраминидазы

- **единичные случаи** резистентности вируса гриппа А к озельтамивиру (чувствительность циркулирующих вариантов вируса в целом > 99%)
- превалирующий механизм: замена 1 аминокислоты (гистидин ® тирозин) нейраминидазы вируса (мутация H275Y); R озельтамивир, S занамивир
- группы риска по приобретенной резистентности к ингибиторам нейраминидаз:
 - пациенты с иммуносупрессией, длительно выделяющие вирус несмотря на терапию ингибиторами нейраминидазы
 - пациенты, развившие заболевания, несмотря на химиопрофилактику ингибиторами нейраминидазы
 - лица, инфицированные от пациентов, у которых выявлены резистентные штаммы вируса

Спорадическая детекция случаев резистентности вируса гриппа А к ингибиторам нейраминидазы клинически малозначима

Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza

Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6001.pdf>

Режимы дозирования озельтамивира

	Лечение (5 дней)	Профилактика (10 дней)
Взрослые	75 мг X 2 раза/д	75 мг X 1 раз/д
Дети ≥ 12 мес		
≤ 15 кг	30 мг X 2 раза/д	30 мг X 1 раз/д
15-23 кг	45 мг X 2 раза/д	45 мг X 1 раз/д
23-40 кг	60 мг X 2 раза/д	60 мг X 1 раз/д
> 40 кг	75 мг X 2 раза/д	75 мг X 1 раз/д
Дети 3-12 мес	3 мг/кг X 2 раза/д	3 мг/кг X 1 раз/д
Дети < 3 мес	3 мг/кг X 2 раза/д	Нет данных

Двойная доза озельтамивира не нужна пациентам с тяжелым гриппом!

Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial

BMJ 2013;346:f3039

Двойное слепое рандомизированное исследование

13 стационаров Индонезии, Тайланда, Сингапура и Вьетнама

326 пациентов, 165 и 161 пациент — двойная и стандартная доза озельтамивира, соответственно

Использование двойной дозы озельтамивира у тяжелых пациентов с подтвержденным гриппом (различные варианты вируса) не сопровождалось снижением летальности, длительности нахождения в ОРИТ и на ИВЛ по сравнению с использованием стандартной дозы озельтамивира

Двойная доза озельтамивира не нужна пациента с патологическим ожирением!

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 2011, p. 5640–5645
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00422-11
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 12

Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate Pharmacokinetics in Obese Adults: Dose Modification for Weight Is Not Necessary^{▽†}

Manjunath P. Pai* and Thomas P. Lodise, Jr.

J Antimicrob Chemother 2011; **66**: 2083–2091
doi:10.1093/jac/dkr257 Advance Access publication 23 June 2011

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Oseltamivir pharmacokinetics in morbid obesity (OPTIMO trial)

L. M. Thorne-Humphrey^{1,2*†}, K. B. Goralski^{1,3†}, K. L. Slayter^{1,2,4,5}, T. F. Hatchette^{2,4,6}, B. L. Johnston^{2,4}
and S. A. McNeil^{2,4,5,7} (The 2009 OPTIMO Study Group)

На сегодня доказательные данные, результаты фармакокинетического моделирования и анализ клинических исследований указывают на **отсутствие необходимости увеличивать дозу озельтамивира вдвое у пациентов с патологическим ожирением**

Озельтамивир: побочные эффекты

- в целом характерна хорошая переносимость
- **наиболее часто – транзиторная тошнота и/или рвота**, как правило, после приема первой дозы препарата (10-15%)
- редко – головная боль, боли в животе
- сообщаемые в литературе случаи возможной связи между приемом озельтамивира и развитием симптомов поражения ЦНС (судороги, делирий, галлюцинации) являются вероятностными; имеющиеся на сегодня исследования не демонстрируют данной взаимосвязи

Aoki, et al. J Infect Dis Med Microbiol 2012; 23:e79

Green, et al. Pharmacoevidemiol Drug Saf 2013; 22:335

Toovey, et al. Adv Ther 2012; 29:826

Занамивир



- представляет собой сухой порошок - возможно применение только с использованием прилагаемого устройства — дискхалера, 1 ингаляция — 5 мг препарата
- не является аэрозолем, нельзя использовать небулайзер и другие ингаляторы
- 80% дозы распределяется в верхних дыхательных путях, остальная часть достигает бронхов и альвеол; абсорбируется только 10-20% дозы ЛС

Режимы дозирования занамивира

	Лечение (5 дней)	Профилактика (10 дней)
Взрослые	10 мг (две ингаляции по 5 мг) X 2 раза/д	10 мг (две ингаляции по 5 мг) X 1 раз/д
Дети ≥ 7 лет	10 мг (две ингаляции по 5 мг) X 2 раза/д	10 мг (две ингаляции по 5 мг) X 1 раз/д

Не рекомендуется использовать занамивир пациентам с БА и ХОБЛ вследствие увеличения риска развития бронхоспазма

Занамивир не рекомендуется на поздних сроках беременности
(нарушение экскурсии диафрагмы - проблема с адекватным распределением ЛС)

Занамивир: побочные эффекты

- в целом характерна хорошая переносимость
- очень редко возможно развитие затруднения дыхания и бронхоспазма (преимущественно у лиц с предрасположенностью – бронхиальной астмой, ХОБЛ и т.д.)
- в 2009 г. в Тайланде описан летальный случай после использования занамивира с помощью небулайзера (несмотря на имеющиеся противопоказания в инструкции по применению) у 25-летней беременной женщины на ИВЛ (предполагаемая причина – блокада фильтра лактозой, являющейся компонентом лекарственного средства)

Kiatboonsri, et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 620

Aoki, et al. J Infect Dis Med Microbiol 2012; 23:e79

Этиотропная терапия гриппа у беременных женщин

- Лекарственное средство выбора для противовирусной терапии гриппа у беременных женщин – **озельтамивир**
- Использование **занамивира возможно на ранних сроках беременности**, однако должно быть ограничено на поздних сроках из-за имеющихся нарушений экскурсии диафрагмы и трудностей осуществления адекватной ингаляции лекарственного средства



«Иммуномодуляторы» и терапия гриппа

- инфлюцид
- анаферон, виферон, циклоферон и др. «фероны»
- арбидол
- амизон
- ингавирин
- кагоцел.....
-



Убедительной доказательной базы по
клинической эффективности при терапии
гриппа НЕТ



Основные вопросы при определении тактики лечения гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- **Безопасно ли лечение для беременных?**
- Как быстро нужно начинать лечить?
- А эффективно ли лечение в принципе?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом гриппе?

- Обсервационное когортное исследование
- Швеция, 2005-2007 г.г.
 - 86 детей от женщин, получавших ингибиторы нейраминидазы во время беременности
 - 81 – только озельтамивир
 - 2 – только занамибир
 - 3 – озельтамивир и занамибир
 - 860 детей от женщин, не получавших ингибиторы нейраминидазы во время беременности
- Дети от женщин, получавших озельтамивир во время беременности, имели **повышенный риск транзиторной поздней гипергликемии** (ОР 4,0, 95% ДИ 1,26-12,76)
- **Риск рождения с низким баллом по шкале Апгар, врожденными пороками развития, низкой массой тела при рождении, частота преждевременных родов, мертворождений и ранней неонатальной смерти не отличалась в двух группах**

- Проспективное когортное исследование
- Женщины, направленные в UK Teratology Information Service
- Великобритания, январь 2009 г. -декабрь 2010 г.
 - 207 женщин, получивших во время беременности ингибиторы нейраминидазы
 - 180 – занамивир
 - 27 – озельтамивир
 - 575 женщин, получивших в тот же период другие не тератогенные лекарственные средства
- Не обнаружено статистически значимых различий в двух группах в отношении:
 - Пороков развития у живорожденных детей (в том числе у женщин, экспонированных ингибиторами нейраминидазы в первом триместре беременности)
 - Частоте преждевременных родов
 - Низкой массы тела при рождении

Cite this article as: Xie H-y, Yasseen AS, Xie R-h, et al. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic. Am J Obstet Gynecol 2013;208:293.e1-7.

Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic

Hai-yan Xie, MSc; Abdool S. Yasseen III, MSc; Ri-hua Xie, PhD; Deshayne B. Fell, MSc; Ann E. Sprague, PhD; Ning Liu, MSc; Graeme N. Smith, PhD; Mark C. Walker, MD; Shi Wu Wen, PhD

- Ретроспективное когортное исследование
- Онтарио (Канада), ноябрь 2009 – апрель 2010
- 55.355 беременных женщин, 1237 (2,2%) получали озельтамивир во время беременности с целью лечения или профилактики
- Мультифакторный анализ **не выявил** статистически значимой **корреляции между приемом озельтамивира во время беременности и частотой преждевременных родов, низким баллом у новорожденных по шкале Апгар и нарушением развития плода**

The safety of oseltamivir in pregnancy: an updated review of post-marketing data[†]

PHARMACOEPIDEMOLOGY AND DRUG SAFETY 2014; **23**: 1035–1042

Martina Wollenhaupt^{1*}, Abhijeeth Chandrasekaran² and Danitza Tomianovic³

- Данные Roche Global Safety Database за 13 лет (до апреля 2012 г.)
- 2926 женщин, получавших озельтамивир (>90% - во время пандемии)
- исходы беременности известны у 2128 женщин
 - Частота спонтанных прерываний беременности, индуцированных прерываний беременности и преждевременных родов была меньшей, чем в общей популяции женщин (переносивших и не переносивших грипп)
- исходы беременности известны у 1875 новорожденных
 - 81 ребенок – дефекты развития, детальное рассмотрение их причин не показало убедительной причинной связи с применением озельтамивира, частота дефектов была сопоставимой с общей популяцией новорожденных



Основные вопросы при определении тактики лечения гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Безопасно ли лечение для беременных?
- **Как быстро нужно начинать лечить?**
- А эффективно ли лечение в принципе?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом гриппе?

Сроки назначения этиотропной терапии гриппа

- оптимально - чем раньше – тем лучше
- наиболее эффективно - в первые 36-48 ч от момента начала заболевания
- в любые сроки пациентам с прогрессирующим, тяжелым, осложненным течением гриппа
- в любые сроки пациентам из групп риска по осложненному течению гриппа
- беременным женщинам – как можно раньше в обязательном порядке в любом триместре беременности

Antiviral Therapy and Outcomes of Patients with Pneumonia Caused by Influenza A Pandemic (H1N1)

Virus

Citation: Yang S-g, Cao B, Liang L-r, Li X-l, Xiao Y-h, et al. (2012) Antiviral Therapy and Outcomes of Patients with Pneumonia Caused by Influenza A Pandemic (H1N1) Virus. PLoS ONE 7(1): e29652. doi:10.1371/journal.pone.0029652

Shi-gui Yang^{1*}, Bin Cao^{2*}, Li-rong Liang², Xiao-li Li², Yong-hong Xiao¹, Zhi-xin Cao², Hong-yu Jia¹, Hong-jie Yu³, Zhen Xu³, Li Gu², Yi-da Yang¹, Yu Chen¹, Wei-bo Du¹, Xi-xin Yan⁴, Zong-an Liang⁵, Wei

- 920 взрослых и 541 ребенок с подтвержденной пневмонией, вызванной гриппом H1N1pdm09, не получавшие ГКС
- Внутригоспитальная летальность у взрослых:
 - 18,2% - отсутствие противовирусной терапии
 - 2,9% - озельтамивир ранее 48 ч от первых симптомов
 - 4,6% - озельтамивир со 2 по 5 дни от первых симптомов
 - 4,9% - озельтамивир позже 5 дня от первых симптомов
- Назначение озельтамивира снижало риск летального исхода на 92,1%, 88,0% и 83,5% у пациентов мужского пола, ≥ 14 лет и с базовым уровнем $PaO_2/FiO_2 < 200$, соответственно.



Основные вопросы при определении тактики лечения гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Безопасно ли лечение для беременных?
- Как быстро нужно начинать лечить?
- **А эффективно ли лечение в принципе?**
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом гриппе?

Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data

www.thelancet.com/respiratory Vol 2 May 2014

Stella G Muthuri, Sudhir Venkatesan*, Puja R Myles, Jo Leonardi-Bee, Tarig S A Al Khuwaitir, Adbullah Al Mamun, Ashish P Anovadiya, Eduardo Azziz-Baumgartner, Clarisa Báez, Matteo Bassetti, Bojana Beovic, Barbara Bertisch, Isabelle Bonmarin, Robert Booy, Victor H Borja-Aburto, Heinz Burqmann, Bin Cao, Jordi Carratala, Justin T Denholm, Samuel R Dominguez, Pericles A D Duarte, Gal Dubnov-Raz, Marcela Echavarria,*

- мета-анализ, 78 исследований, 29.234 пациентов
- только лабораторно верифицированный или клинически диагностированный грипп А/Н1N1/pdm09
- **назначение ингибиторов нейраминидазы (независимо от времени инициации терапии) ассоциировано с уменьшением летальности по сравнению с отсутствием терапии (ОР 0,48, 95% ДИ 0,41-0,56, $p < 0,0001$)**
- имелась тенденция к увеличению летальности с каждым днем задержки противовирусной терапии после 48 ч от момента развития заболевания

Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data

www.thelancet.com/respiratory Vol 2 May 2014

	Crude analysis		Adjusted* analysis	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Early treatment versus later treatment				
Laboratory confirmed or clinically diagnosed, all ages; n=13 254	0.36 (0.31–0.41)	<0.0001	0.48 (0.41–0.56)	<0.0001
Laboratory confirmed cases, all ages; n=12 992	0.36 (0.31–0.41)	<0.0001	0.48 (0.41–0.56)	<0.0001
Adults (≥16 years); n=9270	0.37 (0.32–0.44)	<0.0001	0.45 (0.38–0.54)	<0.0001
Children (<16 years); n=3899	0.53 (0.35–0.80)	0.0026	0.67 (0.44–1.03)	0.07
Pregnant women; n=917	0.20 (0.09–0.46)	0.0002	0.27 (0.11–0.63)	0.0026
Critical care patients				
Adults (≥16 years); n=3385	0.64 (0.51–0.79)	<0.0001	0.62 (0.49–0.77)	<0.0001
Children (<16 years); n=683	1.12 (0.63–1.99)	0.69	1.15 (0.64–2.06)	0.64
Early treatment versus none				
Laboratory confirmed or clinically diagnosed, all ages; n=16 425	0.54 (0.40–0.72)	<0.0001	0.50 (0.37–0.67)	<0.0001
Laboratory confirmed cases, all ages; n=13 200	0.53 (0.39–0.71)	<0.0001	0.48 (0.36–0.66)	<0.0001
Adults (≥16 years); n=10 607	0.39 (0.28–0.55)	<0.0001	0.38 (0.27–0.54)	<0.0001
Children (<16 years); n=5696	1.08 (0.61–1.93)	0.79	0.85 (0.47–1.53)	0.59
Pregnant women; n=1303	0.16 (0.04–0.64)	0.0099	0.16 (0.04–0.67)	0.0118
Critical care patients				
Adults (≥16 years); n=1608	0.30 (0.19–0.45)	<0.0001	0.31 (0.20–0.47)	<0.0001
Children (<16 years); n=572	0.88 (0.40–1.91)	0.74	0.76 (0.34–1.67)	0.49

OR=odds ratio. *Adjusted for treatment propensity (by quintile), corticosteroid use, and antibiotic use.

Эффективность озельтамивира по сравнению с отсутствием противовирусной терапии

Table 1. GRADE evidence profile for oral oseltamivir versus no antiviral therapy

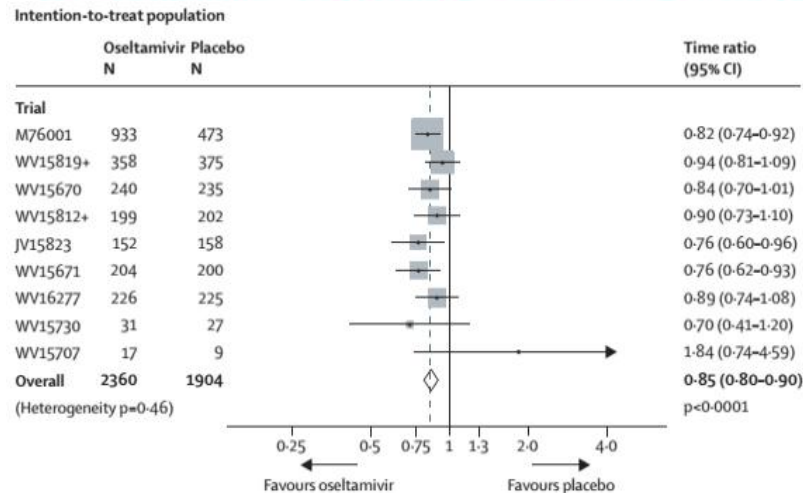
Quality assessment		Summary of findings			Anticipated absolute effects	
Participants (studies) Follow-up to 30 days	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Risk with no antiviral treatment	Absolute effect with Oseltamivir (95% CI)
		With no antiviral treatment	With oseltamivir			
Mortality						
681 (three studies)	⊕⊕⊕⊕ LOW*	59/242 (24.4%)	31/439 (7.1%)	Adjusted OR 0.23 (0.13–0.43)	240 deaths per 1000	172 fewer deaths per 1000 (from 120 to 201 fewer)
1557 (nine studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to risk of bias	61/320 (19.1%)	228/1237 (18.4%)	OR 0.51 (0.23–1.14)***	240 deaths per 1000	101 fewer deaths per 1000 (from 172 fewer to 25 more)
Hospitalisation						
150710 (four studies)	⊕⊕⊕⊕ LOW*	1238/100585 (1.2%)	431/50125 (0.86%)		3 fewer hospitalisations per 1000	3 fewer hospitalisations per 1000 (from 1 to 4 fewer)
242762 (six studies)					fewer hospitalisations per 1000	fewer hospitalisations per 1000 (from 2 to 4 fewer)
ICU admission						
1032 (six studies)						
Duration of hospital stay						
832 (five studies)						The mean duration of hospital stay was 5.16 days (5.02–5.29)
Duration of symptoms from onset of treatment (time to return to normal activity was not measured)						
5842 (six studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to inconsistency	449	5393	–	–	The mean time was 0.91 standard deviations lower (1.25–0.57 lower)*
Complications – Pneumonia						
150466 (three studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to inconsistency	2111/100449 (2.1%)	647/50017 (1.3%)	Adjusted OR 0.83 (0.59–1.16)	21 pneumonias per 1000	4 fewer pneumonias per 1000 (from 9 fewer to 3 more)
265276 (six studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to inconsistency	3244/166256 (2%)	1273/99020 (1.3%)	OR 0.64 (0.46–0.88)	20 pneumonias per 1000	7 fewer pneumonias per 1000 (from 2 to 10 fewer)

Назначение озельтамивира позволяет предупредить 172 летальных исхода на 1000 нуждающихся в лечении

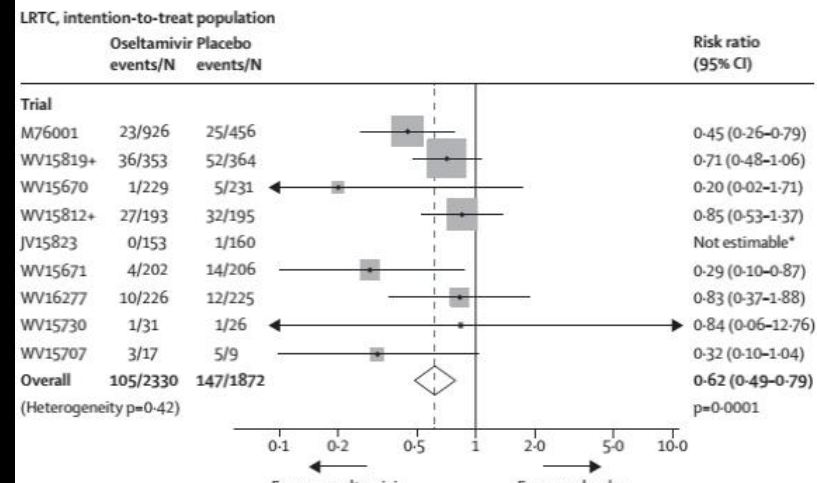
Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials

www.thelancet.com Published online January 30, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)

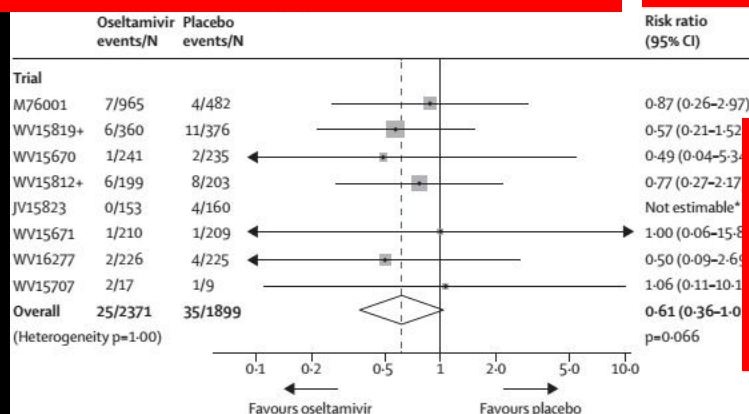
Joanna Dobson, Richard J Whitley, Stuart Pocock, Arnold S Monto



Сокращение длительности
заболевания в группе
озельтамивира



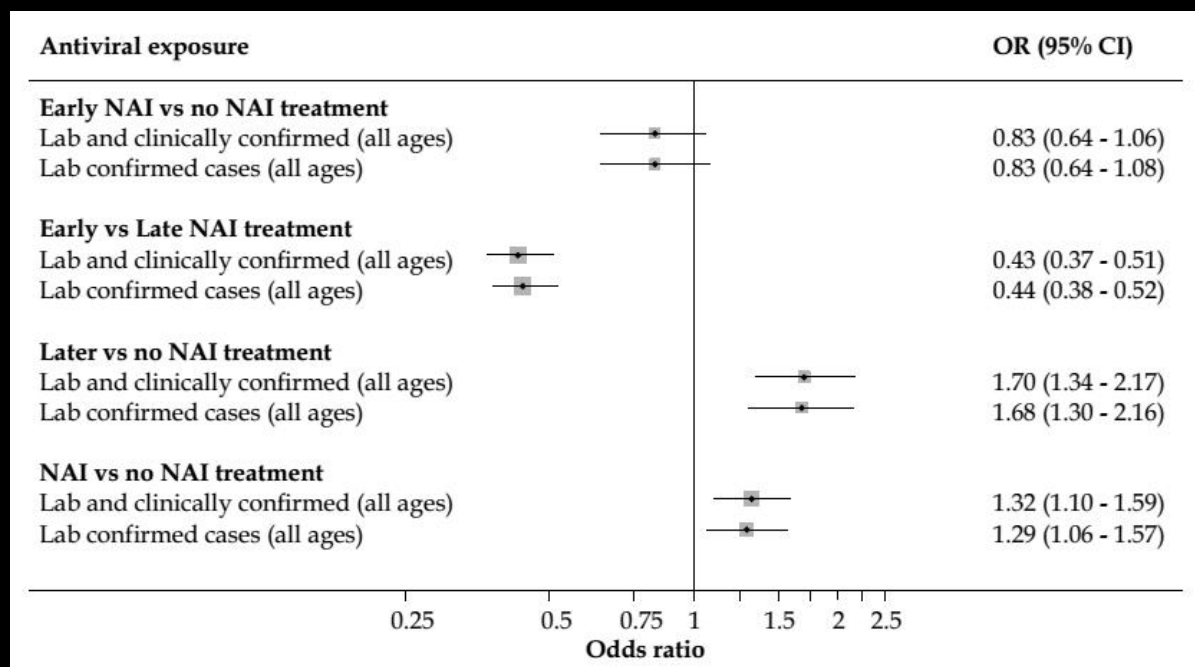
Сокращение частоты инфекций
нижних дыхательных путей в
группе озельтамивира



Сокращение
госпитализаций в группе
озельтамивира

Влияние ингибиторов нейраминидазы на развитие ассоциированной с гриппом пневмонии

- Мета-анализ, 20.634 госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным или клинически диагностированным гриппом A(H1N1)pdm09
- 29% пациентов развили ассоциированную с гриппом пневмонию
- Раннее назначение ингибиторов нейраминидазы у госпитализированных пациентов с гриппом, развивших пневмонию, уменьшало вероятность неблагоприятного исхода и необходимость в ИВЛ





Основные вопросы при определении тактики лечения гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Безопасно ли лечение для беременных?
- Как быстро нужно начинать лечить?
- А эффективно ли лечение в принципе?
- **Возможно ли улучшить исходы при тяжелом гриппе?**

Адьювантная терапия

- У пациентов с гриппом выявляется значительная дисрегуляция иммунного ответа с повышением уровня ряда цитокинов
 - IL-6
 - CXCL8/IL-8
 - CCL2/MCP-1
 - CXCL9/MIG
 - sTNFR-1
 - γ -ИФН и др.
- Идея: использовать разнообразные средства, позволяющие нормализовать нарушенный (чрезмерный) иммунный ответ организма на вирусную инфекцию

Адьювантная терапия: методы терапии, имеющие доказанную клиническую эффективность

- Трансфузии плазмы, полученной от реконвалесцентов, с определенным уровнем нейтрализующих АТ ($> 1:160$)
- Гипериммунный внутривенный иммуноглобулин (и IVIG, полученный от пула пациентов после 2009-2010 г.г.)

Hyperimmune IV Immunoglobulin Treatment

A Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial for Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1) Infection

Ivan F. N. Hung, MD; Kelvin K. W. To, MD; Cheuk-Kwong Lee, MD; Kar-Lung Lee, MD;

- мультицентровое проспективное двойное слепое РКИ
- гипериммунный иммуноглобулин, полученный от пациентов, которые перенесли грипп А/Н1N1/pdm09 vs нормального внутривенного иммуноглобулина человека, изготовленного до 2009 г.
- только пациенты ОРИТ с тяжелым гриппом, требующие ИВЛ
- однократное введение препарата в дозе 0,4 г/кг
- применение гипериммунного иммуноглобулина в первые 5 дней заболевания – независимый предиктор, ассоциированный с уменьшенной летальностью (ОР 0,14, 95% ДИ 0,02-0,92, p=0,04)

Адьювантная терапия: методы терапии, потенциально клинически эффективные (необходимы дополнительные исследования)

- N-ацетилцистеин
- Гемоперфузия с иммобилизированным полимиксином В
- Обменное переливание крови
- Статины
- Макролиды
- Агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом
- Комбинация целекоксиба и месалазина

Адьювантная терапия: методы терапии, ассоциированные с неблагоприятными исходами

- Системные ГКС - выше риск:
 - осложнений основного заболевания
 - неблагоприятного исхода
 - длительного выделения вируса из секрета дыхательных путей
 - более длительной госпитализации
 - частоты развития нозокомиальной пневмонии и инвазивной грибковой инфекции

**ОДНОЗНАЧНО НЕ РЕКОМЕНДУЮТСЯ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ГРИППА И
ГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ**

Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients

Nelson Lee^{1,2}, Yee-Sin Leo³, Bin Cao⁴, Paul K.S. Chan^{2,5}, W.M. Kyaw³, Timothy M. Ilviki⁶, Wilson W.S. Tam⁷, Catherine S.K. Cheung¹, Irene M.H. Yung¹,
Eur Respir J 2014; in press | DOI: 10.1183/09031936.00169714

Системные ГКС
ухудшают
течение гриппа!

2649 взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом в 2008-2011 г.г.

Первичный исход – 30-дневная летальность

Независимые предикторы благоприятного исхода:

- назначение ингибиторов нейраминидазы (aHR 0,28, 95% CI 0,19-0,43) (как в первые 2 дня, так и с 3 по 5 день болезни)
- длительный прием статинов (aHR 0,44, 95% CI 0,23-0,84)

Независимые предикторы летального исхода:

- **применение системных ГКС** (aHR 1,73, 95% CI 1,14-2,62)
- вторичные инфекции (aHR 2,18, 95% CI 1,52-3,11)

Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis

J.-W. Yang^{1,2}, L.-C. Fan², X.-Y. Miao², B. Mao^{1,2}, M.-H. Li^{1,2}, H.-W. Lu², S. Liang² and J.-F. Xu^{1,2}

1) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai and 2) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Soochow University, Suzhou, China

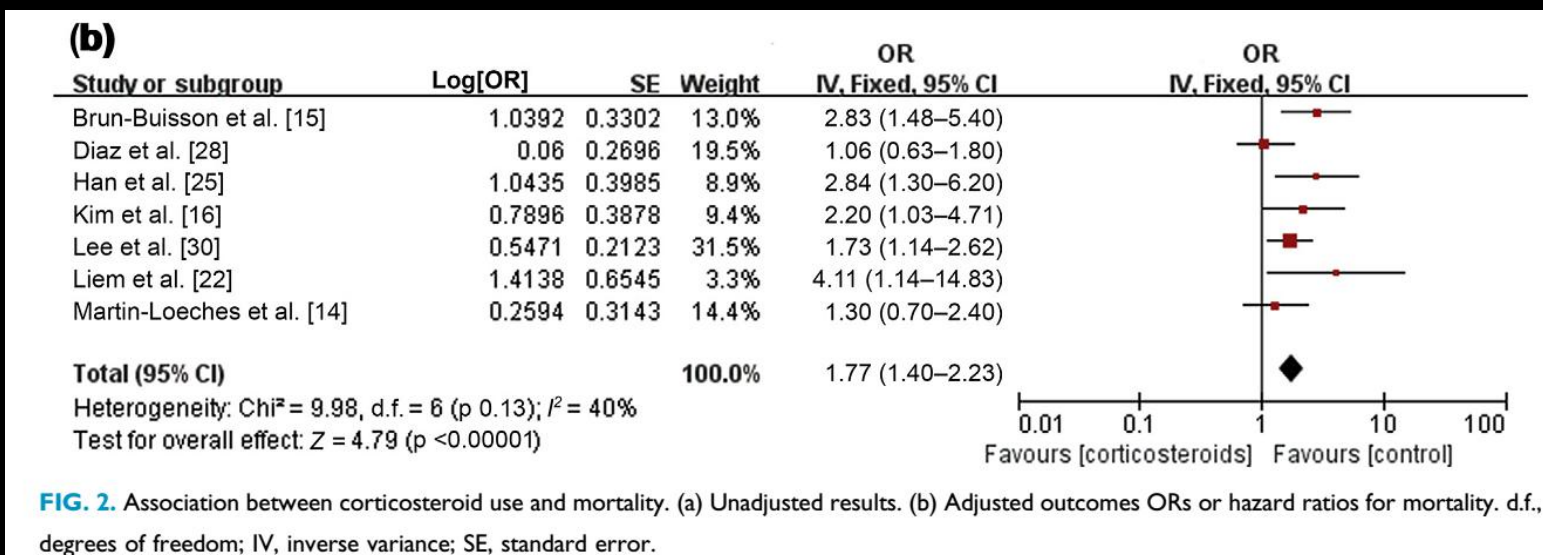
Clin Microbiol Infect 2015; **21**: 956–963

**Системные ГКС
ухудшают
течение гриппа!**

Мета-анализ, 19 исследований, ~ 5000 пациентов

Применение системных ГКС статистически значимо

ассоциировано с увеличением летальности (ОР 1,98, 95% ДИ 1,62-2,43, $p < 0,00001$) и развитием нозокомиальных инфекций (ОР 3,16, ДИ 2,09-4,78), удлинением времени на ИВЛ и нахождения в ОРИТ





Профилактика гриппа у беременных

У кого противогриппозная вакцинация является приоритетной?

- Дети от 6 месяцев до 4 лет
- Лица старше 50 лет
- Лица с хронической бронхолегочной, сердечно-сосудистой и другой сопутствующей патологией
- Резиденты учреждений длительного ухода
- Иммуносупрессивные лица
- Лица с патологическим избытком веса (ИМТ 40 и более)
- Медицинские работники
- Женщины, у которых беременность протекает или планируется во время подъема заболеваемости гриппом (в том числе родильницы в течение 2 недель после родов)

Способен ли организм беременной женщины развивать протективный иммунный ответ на вакцину?

- Проспективное мультицентровое исследование, Франция
- 107 женщин на сроке 22-32 недель беременности
- Введение 1 дозы неадьювантной вакцины H1N1 внутримышечно
- Титр противогриппозных антител 1:40 и >:
 - 19% женщин до вакцинации
 - 98% женщин на 21 день после вакцинации (частота сероконверсии 93%)
 - 98%, 92% и 90% женщин на 42 день после вакцинации, на момент родов и через 3 месяцев после родоразрешения
 - 95% образцов пуповинной крови от 88 новорожденных имели протективный титр противогриппозных антител



Противогриппозная вакцинация
беременных —
двойная польза для матери и
плода!

Эффективность противогриппозной вакцинации для матери

- Противогриппозная вакцинация беременных уменьшала риск заболевания лабораторно-верифицированным гриппом по меньшей мере на 50%

Thompson M. et al. Clin Infect Dis 2014; 58:449

- Противогриппозная вакцинация беременных, инфицированных ВИЧ, также уменьшала риск заболевания лабораторно-верифицированным гриппом ~ на 50%

Madhi S. et al. N Engl J Med 2014; 371:918

- Противогриппозная вакцинация во время беременности ассоциирована с меньшей частотой преждевременных родов (ОР 0,87, 95% ДИ 0,77-0,98) и новорожденных с малым весом (ОР 0,74, 95% ДИ 0,61-0,88)

Nunes M. et al. Am J Perinatol 2016; 33:1104

Вакцинация матери защищает новорожденного ребенка!

- Дети младше 6 месяцев жизни имеют высокую частоту заболеваемости гриппом вследствие функциональной незрелости иммунной системы
 - Дети до 5 месяцев жизни в 5 раз чаще госпитализируются из-за лабораторно-подтвержденного гриппа по сравнению с детьми 6-23 месяцев жизни
- Ни одна из вакцин не лицензирована для детей до 6 месяцев жизни – нужны альтернативные стратегии защиты!
- Противогриппозные IgG матери пассивно проникают трансплацентарно к плоду до его рождения, а также вместе с секреторными IgA могут передаваться при грудном вскармливании
- Вакцинация матери защищает ребенка от гриппа в первые месяцы жизни

Эффективность противогриппозной вакцинации для новорожденного

- Исследование случай-контроль, 2000-2009 г.г. (до пандемии)
- Дети, рожденные от иммунизированных от гриппа матерей, госпитализировались с гриппом на 90% реже по сравнению с детьми от невакцинированных женщин

Benowitz I. et al. Clin Infect Dis 2010; 51:1355

- Мультицентровое исследование, США, 2002-2009 г.г.
- Грудные дети госпитализируются на 50% меньше вследствие гриппа, если их матери иммунизированы от гриппа во время беременности

Poehling K. et al. Am J Obstet Gynecol 2011; 204 (6 Suppl 1):S141

- Великобритания, 2013-2014 г.г.
- Противогриппозная вакцинация беременных уменьшает заболеваемость гриппом у рожденных ими детей до 6 месяцев на 71% и госпитализации, связанные с гриппом, на 64%

Dabrera G. et al. Euro Surveill 2014; 19:20959

Безопасна ли вакцинация для беременной и плода?



Многочисленные исследования безопасности противогриппозной вакцинации беременных не показывают каких-либо негативных влияний на организм матери и плода (1)

TABLE

Summary of data on safety outcomes of studies of influenza immunization during pregnancy

Study	Design	Study group	Control group	Follow-up period	Maternal outcomes	Infant outcomes
Zaman et al, ³⁰ 2008	Prospective, randomized, double-blind controlled trial	172 pregnant women in third trimester	168 pregnant women who received 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine	7 d postvaccination; mother-infant pairs followed up to 24 wk of life	No serious adverse events or differences in pregnancy outcomes	No differences in gestational age, proportion with cesarean delivery, birthweight, or APGAR score
France et al, ³¹ 2006	Retrospective, matched cohort	3160 infants born to vaccinated mothers	37,969 infants born to nonvaccinated mothers	End of influenza season	Not assessed	No difference with regard to birthweight, gestational age, or length of stay for birth hospitalization
Munoz et al, ³² 2005	Retrospective, matched cohort	225 pregnant women in second and third trimesters	826 nonimmunized pregnant women	42 d after immunization; birth to 6 mo of age	No serious adverse events or differences in pregnancy outcomes	No differences in outcomes of pregnancy (cesarean delivery and premature delivery) and infant medical conditions
Black et al, ³³ 2004	Retrospective cohort	3719 pregnant women immunized	45,866 women	Until delivery	No difference in cesarean section	No difference in cesarean section or preterm delivery
Yeager et al, ³⁴ 1999	Prospective cohort	319 pregnant women immunized in second and third trimesters	None	Next prenatal visit	No preterm labor or other serious events	Not assessed
Englund et al, ³⁵ 1993	Randomized, controlled trial	13 pregnant women in third trimester	13 pregnant women who received tetanus toxoid vaccine	Not specified	No significant adverse reactions, including fever, moderate or severe pain, or need to visit a physician noted in either group	Similar gestational ages in both groups; no health concerns in infants examined between 1-3 mo of age

Многочисленные исследования безопасности противогриппозной вакцинации беременных не показывают каких-либо негативных влияний на организм матери и плода (2)

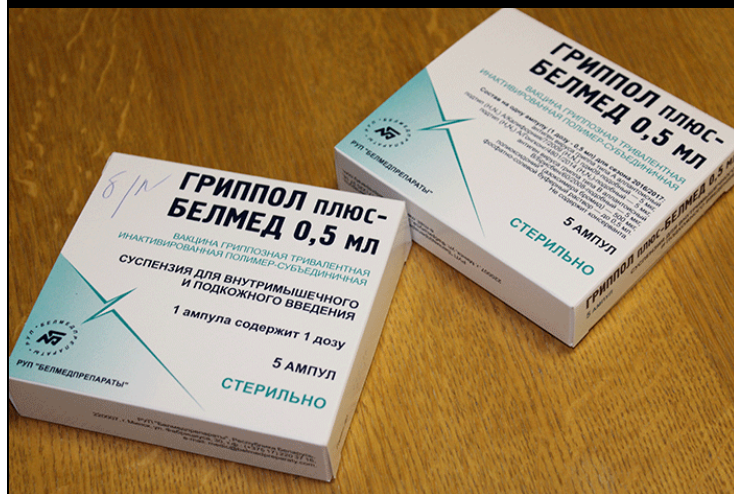
Deinard and Ogburn, ³⁶ 1981	Prospective cohort	189 pregnant women (13 prior to conception; 41, 58, and 77 in first, second, and third trimesters, respectively)	517 nonvaccinated pregnant women	48 h after immunization; pregnancy outcome to 8 wk of life	No differences in maternal health, pregnancy outcome, or postpartum course	No significant differences in adverse pregnancy outcomes (congenital anomalies, neonatal mortality)
Sumaya and Gibbs, ³⁷ 1979	Retrospective, matched cohort	56 women in second and third trimesters	40 nonvaccinated pregnant women	24 h after immunization	No significant immediate reactions or differences in pregnancy course	No increased fetal complications associated with vaccine
Murray et al, ³⁸ 1979	Prospective, matched cohort	59 pregnant immunized women (5, 22, and 32 in first, second, and third trimesters, respectively)	27 nonpregnant vaccinated women	Not specified	No significant side effects after immunization in any women	Not assessed
Heinonen et al, 1973, ³⁹ and 1977 ⁴⁰	Prospective cohort	2291 pregnant immunized women; up to 650 in first trimester	None	Up to 7 y of age		No suggestive associations for congenital malformations, malignancies, or neurocognitive disabilities
Hulka, ⁴¹ 1964	Retrospective and prospective cohort	225 pregnant immunized women (19 in first trimester)	44 nonpregnant influenza immunized; 104 pregnant and 25 nonpregnant immunized with placebo	Up to 3 d after vaccination and at delivery	Local pain at injection site and some systemic symptoms greater in women immunized with influenza vaccine	No association with fetal anomalies or miscarriage

Когда оптимально вакцинировать беременных женщин?



Вакцины, используемые для противогриппозной вакцинации в Республике Беларусь в 2016-2017 г.г. (1)

- **Гриппол плюс** - инактивированная субъединичная вакцина
- «Наиболее безопасна вакцинация во II и III триместрах беременности»
- Доклинические исследования показали, что вакцина гриппозная инактивированная полимер-субъединичная не обладает эмбриотоксическим и тератогенным действием



В противопоказаниях
I триместра
беременности нет

Инструкция по применению, доступна на: www.rceth.by

Вакцины, используемые для противогриппозной вакцинации в Республике Беларусь в 2016-2017 г.г. (3)

- **Ваксигрипп** - инактивированная сплит-вакцина
- «Вакцинация препаратом Ваксигрипп **может проводиться, начиная со второго триместра беременности.** По медицинским показаниям при наличии повышенного риска развития послегриппозных осложнений, использование данной вакцины рекомендуется **вне зависимости от срока беременности**»
- «Имеющиеся данные об использовании вакцины у беременных не указывают на возможность отрицательного воздействия вакцинации на плод и организм женщины»



Инструкция по применению, доступны на: www.rceth.by

Вакцины, используемые для противогриппозной вакцинации в Республике Беларусь в 2016-2017 г.г. (2)

- **Инфлюфак** - инактивированная субъединичная вакцина
- «**Может использоваться на любой стадии беременности.** Для второго и третьего триместра доступен больший объем данных по безопасности по сравнению с первым триместром»
- «Результаты использования вакцины для профилактики во всем мире не указывают на наличие каких-либо нежелательных последствий для матери и плода, которые могут быть связаны с вакциной»



Инструкция по применению, доступна на: www.rceth.by

Когда оптимально вакцинировать беременных женщин? Рекомендации CDC, США

- Вакцинация может осуществляться **на любом сроке беременности**
- Оптимально провести вакцинацию сразу после выпуска очередной вакцины для текущего сезона гриппа, однако у не вакцинированных заранее лиц она может проводиться **даже во время эпидемического подъема заболеваемости гриппом**

Рекомендации CDC США, 2016-2017

<https://www.cdc.gov/flu/fluview/pregnant-women-nov2016.htm>



World Health
Organization

Organisation mondiale de la Santé

Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

23 NOVEMBER 2012, 87th YEAR / 23 NOVEMBRE 2012, 87^e ANNÉE

No. 47, 2012, 87, 461–476

<http://www.who.int/wer>

Conte

461 Vac
WH
Nov

Беременные женщины должны быть вакцинированы тривалентной противогриппозной вакциной **НА ЛЮБОЙ** стадии беременности. Данные рекомендации основаны на доказательстве значительного риска тяжелого заболевания в этой группе и доказательствах, что сезонная противогриппозная вакцина безопасная для беременных и эффективна для профилактики гриппа как у женщин, так и у их новорожденных детей, у которых заболеваемость также высока.

012

sistant
es des

На заметку

- ÿ Всем беременным женщинам с предполагаемым / подтвержденным лабораторно гриппом в любом триместре беременности показано назначение ингибиторов нейраминидазы как можно раньше от начала заболевания
- ÿ Ингибиторы нейраминидазы безопасны для матери и плода
- ÿ При тяжелом течении гриппа у беременных либо при наличии у беременной заболеваний / факторов риска осложненного и тяжелого течения гриппа обязательна госпитализация
- ÿ Вакцинация является единственным методом профилактики гриппа с доказанной эффективностью, полностью безопасна для матери и плода и должна рекомендоваться всем женщинам, беременность / ранний послеродовый период у которых приходится на сезон подъема заболеваемости гриппом



Кафедра
инфекционных
болезней БГМУ

www.infectology.bsmu.by –
официальный сайт кафедры
инфекционных болезней БГМУ

[Главная](#) » [Архив материалов](#)

Спасибо за внимание!



Предлагаем в помощь
практикующему врачу следующие
материалы кафедры
инфекционных болезней БГМУ по
проблеме диагностики и
этиотропной терапии гриппа и
его осложнений:

- [1. ОРВИ. Грипп. Еще раз о старой проблеме](#)
- [2. Этиотропная терапия гриппа](#)
- [3. Этиотропная терапия постгриппозных бактериальных пневмоний](#)
- [4. Грипп: проявления, диагностика, осложнения, профилактика, терапия \(Медицинский вестник, № 42/2015\).](#)
- [5. Материалы проекта "Зона ясности": "Современные подходы к](#)

-статьи и монографии

-презентации
выступлений

- видеолекции

-инструкции по
применению

- материалы
клинических разборов
- нормативные
документы

ДЛЯ КАЖДОГО
ПРАКТИКУЮЩЕГО
ВРАЧА