

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Influenza during pregnancy: literature review

Inga Vasilevskytė¹, Virginija Paliulytė²

¹Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania

²Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Department of Family Medicine, Vilnius, Lithuania

Abstract

Background. Influenza is one of the most common upper respiratory tract infections, which is especially dangerous for pregnant women and newborns. Due to changes in the immune system, cardiovascular and respiratory systems, complications of influenza occur more often in pregnant women than in the general population and are associated with unfavorable pregnancy and childbirth outcomes: premature birth, spontaneous abortion, fetal death. It has been scientifically proven that flu vaccinations are safe during pregnancy and protect the future newborn even up to 6 months. after birth. In the case of severe influenza infection and the occurrence of complications, pregnant women should be prescribed antiviral drugs.

Aim: to review the influenza virus effects on the outcome of pregnant women and fetus, to evaluate the safety and efficacy of antiviral treatment and to assess the benefit-risk of vaccination.

Methods: Literature review based on PubMed, Medline, Web of Science scientific databases. A total of 100 articles were found, of which 80 articles were analyzed using the following inclusion criteria: publications in English over the last 15 years, keywords were used influenza, pregnancy, vaccine, antiviral therapy, consequences.

Results: According to research, flu-related adverse effects are more common in pregnant women compared to the general population. The most effective way to protect the mother and fetus is vaccination. It has been proven that vaccinations do not cause fetal malformations and do not complicate the course of pregnancy. In case of co-morbidities, it is recommended to prescribe antiviral treatment for a severe course of the disease.

Conclusions: Pregnant women are at higher risk of complications from the virus infection. Antiviral treatment is safe and should be given immediately. Vaccination against influenza should be recommended in all pregnant women, because it is safe and effective and reduces morbidity and mortality in both women and fetal.

Keywords: influenza, pregnancy, influenza vaccine, antiviral therapy, consequences

Gripas nėštumo metu: literatūros apžvalga

Inga Vasilevskytė¹, Virginija Paliulytė²

¹Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Šeimos medicinos katedra, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Gripas yra viena iš dažniausių viršutinių kvėpavimo takų infekcijų, kuri yra ypač pavojinga nėščiosioms ir naujagimiams. Dėl imuninės sistemos, širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos pokyčių nėščiosioms dažniau pasireiškia gripo komplikacijos ir yra susiję su nepalankiomis nėštumo ir gimdymo baigtimis: priešlaikiniu gimdymu, savaiminiu persileidimu, vaisiaus žūtimi. Mokslškai įrodyta, jog skiepai nuo gripo yra saugūs nėštumo laikotarpiu ir apsaugo būsimą naujagimį net iki 6 mėn. po gimimo. Esant sunkiai gripo infekcijai ir pasireiškus komplikacijoms, nėščiosioms turėtų būti skiriami priešvirusiniai vaistai.

Darbo tikslas. Apžvelgti gripo viruso paplitimą tarp nėščiųjų, jo poveikį nėštumo ir gimdymo baigčiai, įvertinti antivirusinio gydymo saugumą ir efektyvumą bei vakcinacijos naudos bei galimos rizikos santykį.

Metodai. Atlikta literatūros apžvalga PubMed, Medline, Web of Science mokslinių duomenų bazėmis. Iš viso buvo rasta 100 straipsnių, iš kurių išanalizuota 80 straipsnių taikant šiuos įtraukimo kriterijus: pastarųjų 15 metų publikacijos anglų kalba, paieškai naudoti raktiniai žodžiai: gripas, nėštumas, vakcina, priešvirusinis gydymas, pasekmės.

Rezultatai. Remiantis moksliniais tyrimais nėščiosioms dažniau pasireiškia su gripu susijusios nepageidaujamos pasekmės lyginant su bendra populiacija. Efektyviausias būdas apsaugoti motiną ir vaisių yra vakcinacija. Įrodyta, jog skiepai nesukelia vaisiaus apsigimimų, neapsunkina nėštumo eigos. Esant gretutiniams susirgimams, sunkiai ligos eigai rekomenduojama skirti antivirusinį gydymą. **Išvados:** Nėščioms moterims yra didesnė gripo sukeltų komplikacijų rizika, ypač trečiąjį nėštumo trimestrą. Priešvirusinis gydymas yra saugus ir turėtų būti skiriamas nedelsiant įtariant gripą. Visoms nėščiosioms rekomenduojama pasiskiepyti bet kuriuo nėštumo laikotarpiu, nes vakcina yra saugi ir efektyvi bei sumažina tiek nėščiosios, tiek vaisiaus sergamumą ir mirtingumą.

Raktažodžiai: gripas, nėštumas, gripo vakcina, priešvirusinis gydymas, pasekmės

1. Įvadas

Gripas yra ūmi virusinė kvėpavimo takų infekcija, sukelianti didelį sergamumą ir mirtingumą rizikos grupėse, pavyzdžiui, nėščioms moterims ir kūdikiams [1–3]. Dėl fiziologinių ir imunologinių pokyčių, įskaitant sumažėjusį kvėpavimo tūrį ir plaučių talpą, padidėjusį deguonies poreikį bei selektyvių T ląstelių sukkelto imuniteto slopinimą, dėl kurio pablogėja motinos reakcija į infekciją, pasireiškia didesnė komplikacijų rizika [1,3,4]. Pastebėta, kad net ir sezoninio gripo metu nėščioms gresia 18 kartų didesnė hospitalizavimo rizika, lyginant su nenėščiomis moterimis, o rizika yra didžiausia vėlyvuoju nėštumo laikotarpiu [9,10]. Gripas taip pat yra susijęs su nepalankiomis nėštumo ir gimdymo baigtimis [11,12]. Manoma, kad nėščioms moterims kyla didesnė sergamumo ir mirtingumo nuo gripo rizika dėl nėštumo metu vykstančių anatominų ir fiziologinių pokyčių [4,22]. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) kasmet gripu susergera nuo 483 iki 1097 nėščiųjų moterų ir nuo 3 iki 91 naujagimių iš 10000 gyventojų per metus [14]. Nėščiosios, sergančios gretutinėmis ligomis, pavyzdžiui, astma ar diabetu, turi 3–4 kartus didesnę riziką susirgti lyginant su bendra populiacija [15–17]. 2012 m. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) išleido naujas rekomendacijas, kuriose į prioritetinę grupę skiepyti gripo vakcina įtraukė ir nėščiąsias [18]. Nors pagrindinis šių rekomendacijų tikslas apsaugoti nėščiąsias nuo gripo pasekmių, bet taip pat buvo įrodyta, jog antikūnai iš motinos per placentą patenka į vaisių ir taip jis gauna pasyvų imunitetą nuo gripo net iki 6 mėn. po gimimo [19,20].

2. Darbo tikslas ir uždaviniai

2.1 Darbo tikslas: Atrinkti ir išanalizuoti publikacijas apie gripo viruso paplitimą tarp nėščiųjų, jo poveikį nėštumo ir gimdymo baigčiai, įvertinti antivirusinio gydymo saugumą ir

efektyvumą bei įvertinti vakcinacijos naudos bei galimos rizikos santykį.

2.2 Darbo uždaviniai:

1. Įvertinti nėščiųjų sergamumą ir mirtingumą sezoniniu bei pandeminiu gripo virusu skirtingais nėštumo trimestrais.
2. Įvertinti gripo viruso neigiamas pasekmes nėščiosioms bei vaisiui.
3. Įvertinti antivirusinio gydymo saugumą bei efektyvumą nėščiajai ir vaisiui.
4. Įvertinti vakcinacijos indikacijas bei kontraindikacijas.

3. Metodai

3.1 Literatūros šaltinių atrankos strategija

Literatūros šaltiniai buvo ieškomi PubMed, Medline, Web of Science, VU duomenų bazėse, ScienceDirekt, Google Scholar. Į savo literatūros apžvalgą įtraukiau mokslinius straipsnius nuo 2007 m. iki 2022 m., naudodama šiuos paieškos terminus: („Pregnancy Complications“ ar „Birth Outcomes“ ar „Treatment“ ar „Vaccination“ ar „Maternal Health“ ar „Epidemiology“ ar „Consequences“ IR („Pregnancy“ „Pregnant“ ar „Maternal“) IR („Influenza“). Iš viso buvo peržiūrėta 100 straipsnių, iš kurių buvo atmesta 20. Duomenys buvo įtraukti į bibliografijos saugojimo ir tvarkymo programą Zotero.

3.2 Įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai

Į savo literatūros apžvalgą įtraukiau sistemines apžvalgas ir metaanalizes. Šioje apžvalgoje gripo viruso tipui apribojimų nebuvo, straipsniai, kuriuose aprašomi tyrimai ir eksperimentai su gyvūnais, gripo viruso diagnostika įtraukti nebuvo. Pradinėje literatūros paieškoje nebuvo apribojimų straipsnio tipui, bet buvo įtraukti tik anglų kalba parašyti straipsniai. Iš pradžių moksliniai straipsniai buvo atrenkami pagal pavadinimą, o vėliau pagal santraukas. Jei informacija atitiko darbo tikslus, tada buvo vertinamas visas tekstas. Įtraukiau straipsnius,

kuriuose buvo apžvelgiamas sergamumas gripu skirtingais nėštumo trimestrais, ligos poveikis nėščiosios sveikatai bei nėštumo ir gimdymo baigčiai, bei straipsniai apie priešvirusinį gydymą nėštumo metu ir vakcinacijos saugumą ir efektyvumą.

4. Rezultatai

4.1. Gripo poveikis nėščiosioms

4.1.1. Nėščiųjų sergamumas

Atlikta labai mažai tyrimų, kurie vertintų nėščiųjų sergamumą besivystančiose šalyse, pavyzdžiui, Pietryčių Azija, Afrika, kuriose gimstamumas sudaro > 90 % [33,34]. 1957-1958 m. gripo epidemijos metu Azijoje buvo nustatyta, jog 10 % užsikrėtusiųjų gripu sudarė nėščiosios, bet vis dar surinkta per mažai duomenų, norint tiksliai įvertinti sergamumą besivystančiose šalyse [7]. 2009 metų gripo pandemija parodė, kad nėščiųjų sergamumas ir mirtingumas yra didesnis nei bendros populiacijos [23,35]. 2013–2014 m. sergamumas buvo didelis; iš 17 nėščiųjų mirė keturios [36]. Daugeliui pacienčių klinikinė eiga greitai progresavo ir pablogėjo, ypač toms, kurioms buvo antras ir trečias nėštumo trimestras, daugiau nei pusei jų prireikė dirbtinės plaučių ventiliacijos (DPV) [36]. Nėščiosios turėjo tris kartus didesnę riziką susirgti gripu nei ne nėščiosios [37]. Nėščiosios, turinčios gretutines ligas, pavyzdžiui, astmą ar cukrinį diabetą, yra 3-4 kartus didesnė sergamumo gripu rizika palyginus su nenėščiosiomis moterimis, turinčiomis panašią gretutinių susirgimų [1]. Kitame tyrime buvo nustatyti papildomi rizikos veiksniai: daugiavaisis nėštumas ir jaunesnės nei 25 metų nėščiosios rūkymas [21]. Kinijoje He ir kolegų atliktame tyrime buvo nustatyta, jog nutukusios nėščiosios, sergančios astma ar anemija, dažniau serga gripu [13]. Rūkymas ir cukrinis diabetas nedidino nėščiųjų sergamumo gripu [38]. Priešingai nei An JH ir kolegų atliktas tyrimas parodė, kad nėščios moterys,

kurios per 2009 m. gripo protrūkį Korėjoje sirgo, turėjo didesnę cukrinio diabeto paplitimą [38]. Šiame tyrime taip pat buvo nustatyta, kad anemija, astma ir nutukimas nėštumo metu yra A gripo viruso rizikos veiksniai [38]. Ne kartą buvo užfiksuota, jog užsikrėtimo rizika didėja, didėjant nėštumo trukmei [2,36]. Vousden ir bendraautorų atliktame tyrime pastebėta, jog 3 % sirgo gripu pirmąjį trimestrą, 18% antrąjį ir net 79 % visų nėščiųjų sirgo trečiąjį trimestrą, priešingai nei Dawood ir kolegų kohortinėje studijoje nėščių moterų sergamumas buvo didžiausias pirmąjį trimestrą nei trečiąjį ir antrąjį [4,21]. Liu ir bendraautorų atliktame tyrime, kuriame rezultatai buvo gauti iš septynių skirtingų geografinių vietovių, parodė, kad gripo A infekcija 9,1 % atvejų pasireiškė pirmąjį trimestrą, 29,8 % - antrąjį trimestrą ir 47 % atvejų trečiąjį trimestrą [36]. Vousden ir kolegų atliktame tyrime nėščiųjų sergamumas gripu buvo mažiausias pirmąjį trimestrą ir sudarė 3 %, o didžiausias trečiąjį ir sudarė 79 % [21]. F. Dawood ir kolegų atliktoje kohortinėje studijoje buvo pastebėta, jog didžiausias sergamumas gripu buvo pirmąjį nėštumo trimestrą [4]. Pietų Afrikoje atliktame klinikiniam tyrime iš viso dalyvavo 2 310 ŽIV užsikrėtusių ir neinfekuotų nėščių moterų ir pranešta apie 80 simptominės gripo viruso infekcijos atvejų tarp paskiepytų ir neskiepytų moterų [14]. Šiame tyrime buvo nustatytas metinis nėščiųjų, sergančiųjų ŽIV, užsikrėtimas [14]. ŽIV infekuotų moterų sergamumas gripu buvo 1 818 atvejais 10 000 nėščiųjų, o ŽIV neinfekuotų – 371 atvejais 10 000 nėščiųjų [14].

4.1.2. Nėščiųjų mirtingumas

Jau nuo 1918 m. gripo pandemijos gauta duomenų, jog nėščiosioms kyla didesnė užsikrėtimo ir mirtingumo rizika palyginus su bendra populiacija [39]. 1918 m. atliktų tyrimų rezultatai parodė, jog nėščiųjų mirtingumas buvo 50% didesnis nei visos populiacijos, be to buvo užfiksuotas žymiai didesnis

nėštumo komplikacijų skaičius: persileidimas ir priešlaikinis gimdymas [40]. Vėlesnių gripo pandemijų metu buvo gauti panašūs rezultatai, be to buvo pastebėta, jog nėščiosioms dažniau pasitaiko gripo komplikacijų, pavyzdžiui, virusinė pneumonija, kuri buvo susijusi su greita nėščių moterų būklės pablogėjimu [26]. Nuo 1999 iki 2009 metų vidutinis metinis nėščiųjų mirtingumas buvo 19,5 atvejo 100 000 gyv. per metus [40]. 2009 metų gripo pandemijos metu, JAV per pirmas dvi savaites 13% visų mirčių sudarė nėščiosios [7]. Lietuvoje nebuvo užfiksuotos nėščiųjų mirtys dėl gripo [83]. Indijoje atlikti tyrimai parodė, kad pandeminis gripas buvo susijęs su didesniu nėščiųjų mirtingumu [1]. Penkių Indijoje atliktų tyrimų apžvalgos parodė, jog su gripu susijęs mirtingumas svyravo nuo 20 iki 70 % [1,41]. Mathur ir kolegų atliktame tyrime pastebėtas didesnis gimdyvių mirtingumas trečiąjį nėštumo trimestrą (80 %) nei nėštumo pradžioje (63 %) [1]. Sistonas ir jo kolegos pranešė apie 788 nėščias moteris Jungtinėse Valstijose, sergančias gripu, ir pažymėjo, kad 5 % šių moterų mirė, o tai yra 5 kartus didesnis mirtingumas nei visos populiacijos [6,42]. Taip pat svarbu paminėti, kad sergamumo ir mirtingumo rizika padidėja 2 savaičių laikotarpiu po gimdymo [2,27]. Dar vienas tyrimas atliktas Pietų Afrikoje, kur nėščiųjų mirtingumas nuo gripo yra didesnis šioje šalyje nei ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse [14,43]. Pietų Afrikoje atliktame tyrime nustatyta, kad vidutinis metinis mirtingumas nuo sezoninio gripo buvo 0,9 atvejo 100 000 asm. tarp ŽIV užsikrėtusių moterų [14,43]. Gripas nėštumo metu sukelia 4-8 % mirties atvejų ir penkis kartus padidina perinatalinį mirtingumą [33]. Daugybė pranešimų per praėjusį šimtmetį pabrėžė, kad nėščioms moterims yra didesnė nepageidaujamų pasekmių (sergamumo ir mirtingumo) rizika dėl gripo, palyginus su visa populiacija [9,25]. Gretutinės ligos (lėtinė širdies ar plaučių liga, cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga, piktybiniai

navikai ir imunosupresija) padidina gripo komplikacijų riziką nėščioms moterims [26,36]. Nutukimas yra svarbus sunkesnės ligos eigos ir blogų motinos baigčių rizikos veiksnys [26].

4.1.3. Persileidimai ir priešlaikinis gimdymas

Nors nėštumo metu kai kurių virusinių patogenų (pvz., įgimto citomegaloviruso, raudonukės, vėjaraupių) pasekmės yra gerai žinomos, tačiau galimas patogeninis gripo poveikis vaisiui nėra žinomas [11,46,47]. Kadangi gripo virusas retai perduodamas per placentą, todėl manoma, jog gripo virusas yra susijęs su nepalankiomis gimdymo baigtimis dėl kitų mechanizmų: motinos karščiavimo ir uždegimo [19,31]. Virusas išplitimas į placentą ir perdavimas vaisiui pasitaiko labai retai, o gimdyvių placentų histologinis ištyrimas neatskleidė reikšmingų pakitimų [35,48]. Manoma, kad gripas padidina priešlaikinio gimdymo riziką ir vaisiaus augimo sulėtėjimą dėl uždegiminio atsako ir (arba) sukeldamas imuninės sistemos sutrikimą, dėl kurio gali suaktyvėti mechanizmai, skatinantys ankstyvą gimdymą, ir pakeičia placentos maistinių medžiagų ir citokinų perdavimą vaisiui [4,34]. A.Ersoy ir kolegų atliktame tyrime priešlaikinio gimdymo dažnis buvo 36,4% gripo teigiamų asmenų grupėje, didesnis nei gripo neigiamų (8,3%) [22]. Pasaulinio tyrimo duomenimis, bendras priešlaikinio gimdymo dažnis Turkijoje buvo 12% [49]. Fell DB ir kolegų atlikta sisteminė apžvalgos parodė, jog duomenys apie gripo viruso poveikį priešlaikiniam gimdymui ir intrauterinei vaisiaus mirčiai yra riboti [19,37]. Priešlaikinio gimdymo, cezario pjūvio ir mažo gimimo svorio vaisiaus tikimybė buvo didžiausia 35–40 metų nėščiosioms [13]. Dėl gripo infekcijos poveikio kyla didesnė vaisiaus mirties riziką [35]. Fell ir bendraautorų atliktoje metanalizėje priešlaikinio gimdymo rizika buvo įvairi ir priklausė nuo ligos sunkumo [50]. Esant sunkiai ligos eigai, nėščiosios dažniau buvo hospitalizuojamos, o priešlaikinio gimdymo rizika

joms buvo didesnė nei toms, kurioms gripo eiga buvo vidutinė ar lengva [9,35]. Keli ankstesni tyrimai įvertino ryšį tarp motinos gripo viruso infekcijos nėštumo metu ir neigiamų nėštumo baigčių [12,43]. Gunnes ir kolegų tyrime trūko informacijos apie persileidimo riziką dėl gripo infekcijos, bet buvo nustatyta padidėjusi vaisiaus mirties rizika pirmąjį nėštumo trimestrą, todėl galime daryti prielaidą, jog persileidimo rizika yra padidėjusi [32]. F. Dawood ir kolegų atliktoje kohortinėje studijoje buvo pastebėta, jog gripas buvo susijęs su vėlyvuojų nėštumo praradimu, pavienių naujagimių gimimo svorio sumažėjimu, bet nebuvo susijęs su priešlaikiniu gimdymu [4]. Nėščioms moterims kyla didesnė rizika susirgti sezoniniu gripu, tačiau yra prieštaringi rezultatai dėl sąsajų su nėštumo baigtimis [32]. A.K.Regan ir kolegų atliktoje kohortinėje studijoje buvo pastebėtas tam tikras nėštumo trukmės skirtumas priklausomai nuo užsikrėtimo gripo virusu laiko [3]. D. Fell ir kolegų metaanalizėje nebuvo nustatyta ryšio tarp priešlaikinio gimdymo dažnio ir nėščiųjų užsikrėtimo gripu skirtingais nėštumo trimestrais [50]. Moterys, užsikrėtusios sezoniniu gripu per pirmąjį trimestrą, turėjo šiek tiek trumpesnę vidutinę nėštumo trukmę, palyginti su neužkrėtomis moterimis [3,50]. Nėščiosios hospitalizacija dėl gripo viruso komplikacijų buvo susijusi su neigiamomis nėštumo baigtimis: priešlaikiniu gimdymu, vaisiaus žūtimi ir padidėjusiu cezario pjūvio operacijų (CPO) skaičiumi [11,12,36].

4.2 Gripo poveikis vaisiui ir naujagimiui

Labai daug duomenų buvo gauta apie motinos sergamumą bei nepalankias nėštumo bei naujagimių baigtis po 2009 metų gripo pandemijos [51]. Gripo infekcija pirmąjį nėštumo trimestrą yra susijusi su 2 kartus padidėjusia bet kokių didelių apsigimimų rizika; 3,3 karto padidėjusia nervinio vamzdelio defektų rizika; 1,6 karto padidėjusia įgimtų širdies

ydu rizika [52]. JAV atliktas nėščių moterų tyrimas per „ispaniškojo gripo“ pandemiją 1918–1919 m. atskleidė, kad nėštumas nutrūkdavo (spontaniškas persileidimas arba priešlaikinis gimdymas) buvo 52% atvejų, kai gripas komplikavosi pneumonija [53]. 1957 m. „Azijos gripo“ pandemijos metu Anglijoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo nėščios moterys, nebuvo aiškių įrodymų, jog padaugėjo negyvagimių skaičius [7]. 2009 m. gripo pandemijos metu, keliuose tyrimuose buvo pastebėtas ryšys tarp motinos gripo infekcijos ir padidėjusio negyvagimio skaičiaus, priešlaikinio gimdymo ir patekimo į naujagimių intensyviosios terapijos skyrių [19,36]. JAV atliktame tyrime nebuvo rasta sąsajų tarp nėščiosios sergamumo gripu ir vaisiaus žūties rizikos padidėjimo [32]. Tokie patys duomenys buvo gauti ir Danijoje, kur reikšmingo skirtumo tarp nėščiųjų sunkios gripo eigos ir vaisiaus žūties nebuvo pastebėta [54]. Norvegijoje atliktame tyrime nebuvo rasta jokių įrodymų, kad motinos sezoninis gripas nėštumo metu būtų susijęs su padidėjusia vaisiaus mirties rizika antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą [32,55]. Jungtinėje Karalystėje gauti duomenys parodė, jog vaisiaus mirties rizika didėja nuo 24 nėštumo savaitės [56]. Nėščiosioms, kurioms buvo diagnozuotas gripas, vaisiaus mirties rizika sudarė 4% [32]. Luteijn ir kolegų atliktoje metaanalizėje buvo pastebėtas didesnis įgimtų anomalijų dažnis kūdikiams, kurių motinos nėštumo metu sirgo į gripą panašia liga [52]. Įgimtos širdies ydos yra dažnesnės minėtos grupės moterims, ir paveikia 5–11 iš 1000 gyvų naujagimių [57], o tai dar kartą primena, kokia svarbi yra pirmojo trimestro virusinių infekcijų prevencija bei šių ligų sukeltų pasekmių gydymas [51]. Remiantis šiuo tyrimu, nervinio vamzdelio defektai, hidrocefalija, įgimtos širdies ydos (daugiausia aortos vožtuvo atrezija / stenozė) ir lūpos nesuaugimas buvo dažniau šiai kūdikių populiacijai, palyginti su tais, kurių motinos

nepatyrė į gripą panašios ligos [52]. Be to, Danijoje atlikto tyrimo duomenys parodė, kad motinų, sergančių gripu nėštumo metu, palikuoniams yra didesnė šizofrenijos rizika [58].

4.3 Priešvirusinis nėščiųjų gydymas

Gripo gydymui yra patvirtinti dviejų klasių antivirusiniai vaistai: M2 jonų kanalų inhibitoriai (amantadinas ir rimantadinas) ir neuraminidazės inhibitoriai (oseltamiviras ir zanamiviras) [2]. M2 jonų kanalų inhibitoriai buvo populiariausi vaistai iki 2005-2006 m., kol atsirado plačiai paplitęs atsparumas šiems vaistams [59]. Todėl šiuo metu neuraminidazės inhibitoriai yra pagrindiniai antivirusiniai vaistai, ypač sergant sezoniniu gripu [2]. Visi licencijuoti priešvirusiniai vaistai nuo gripo yra priskiriami C kategorijos vaistams nėštumo metu, nes nebuvo atlikta jokių klinikinių tyrimų su nėščiomis moterimis, o tyrimai su gyvūnais taip pat atlikti nebuvo [51,59]. 2009–2010 m. pandemijos metu gripo A infekcija buvo susijusi su nepalankiomis nėštumo pasekmėmis, o gydymas neuraminidazės inhibitoriais buvo susijęs su sumažėjusia rizika patekti į intensyviosios terapijos skyrių ir mažesniu nėščiųjų mirtingumu [42]. V. Vouden ir kolegų atliktame tyrime buvo pastebėta, jog nėščiosios dažniausiai vartojo oseltamivirą [21]. Atliktų saugumo tyrimų apie oseltamiviro vartojimą nėštumo metu rezultatai buvo geri [2,21,26]. Buvo pranešta apie 2500 nėščių moterų nėštumo eigą, kurios vartojo oseltamivirą [51,60]. Nei motinai, nei naujagimiui įimtų apsigimimų ar kitų nepageidaujamų nėštumo baigčių nebuvo nustatyta [51,60]. Ehrenstein ir kolegų atliktame tyrime, kuriame buvo tiriamas oseltamiviro saugumas nėštumo metu, rezultatai parodė, jog nėščiųjų gydymas oseltamiviru nebuvo susijęs su padidėjusia įimtų apsigimimų, vaisiaus mirties, priešlaikinio gimdymo rizika [51]. Kanadoje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 55 000 nėščių moterų,

buvo gauti panašūs duomenys ir taip pat nebuvo nustatyta ryšio tarp prenatalinio oseltamiviro poveikio ir priešlaikinio gimdymo ar sulėtėjusio vaisiaus augimo [61]. Vienas tyrimas pateikė duomenis apie šiek tiek padidėjusią vėlyvos, trumpalaikės naujagimių hipoglikemijos riziką, o kitame buvo nustatyti 7 įimtų širdies ydų atvejai vartojant oseltamivirą [62,63], bet kiti atlikti tyrimai nekėlė susirūpinimo dėl saugumo nėščioms moterims, kurios vartojo neuraminidazės inhibitorius [64,65]. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo pykinimas ir vėmimas, ir daugiausiai pasireiškė tik po pirmos dozės [26]. Vartojant zanamivirą, laminamivirą ir M2 jonų kanalų inhibitorius nepageidaujamų reiškinių dažnis taip pat nepadidėjo [35]. Zanamiviras yra santykinai kontraindikuotinas pacientams, sergantiems astma arba lėtine obstrukcine plaučių liga [26]. Nors antivirusinių vaistų vartojimas nėštumo metu yra saugu ir mažina ligos sunkumo riziką, tačiau šių vaistų veiksmingumo įrodymai yra nedideli [2,35]. Atlikti klinikiniai tyrimai su ne nėščiomis moterimis rodo didelį antivirusinių vaistų veiksmingumą, kai jie skiriami ankstyvoje ligos stadijoje [2,66]. Antivirusinių vaistų dozė nėštumo metu yra tokia pati kaip ir ne nėščioms moterims: oseltamiviras 75 mg du kartus per parą arba zanamiviras 10 mg (dvi 5 mg inhaliacijos) du kartus per parą arba peramiviro viena dozė į veną [66,67]. Rekomenduojamas gripo gydymo kursas oseltamiviru arba zanamiviru 5 dienos [26]. Antibiotikai nėščiosioms skiriami tik prasidėjus bakterinėms komplikacijoms: bakterinei pneumonijai, vidurinės ausies uždegimui ar sinusitui [68]. Įrodyta, kad padidėjusi sunkių gripo komplikacijų rizika išauga iki 1–2 savaičių po gimdymo; dabartinės gairės rekomenduoja greitą empirinį antivirusinį gydymą įtarus gripą pogimdyminiu laikotarpiu [26,36]. Antivirusinis gydymas turi būti pradėtas kuo greičiau toms moterims, kurioms nėštumo metu ir iki 2 savaičių po

gimdymo yra patvirtintas arba įtariamas gripas, įskaitant tas, kurios turėjo artimą kontaktų su sergančiu asmeniu, neatsižvelgiant, ar nėščioji skiepijosi ar ne [69]. Ankstyvas antivirusinis gydymas nėštumo metu yra svarbus veiksnys mažinant nėščių moterų mirtingumą ir nepalankias naujagimių baigtis [26]. Ligų kontrolės ir prevencijos centras rekomenduoja pradėti antivirusinį gydymą nėščiosioms per 48 h. nuo simptomų atsiradimo pradžios [22,26]. Kai kurie tyrimai rodo, jog priešvirusinis gydymas dar yra efektyvus, jei pradedamas per 5 dienas nuo simptomų atsiradimo, bet nėščiosioms gydymą geriau pradėti anksti, nes tai sumažina patekimo į intensyviosios terapijos skyrių ir mirties tikimybę [36]. Priežastys, dėl kurių vėluojama pradėti gydymą, gali būti sudėtingos ir įvairios [69,70]. Nėščioms moterims gali atsirasti ankstyvų nespecifinių simptomų, pavyzdžiui, dusulys ar mialgija, kurių nei pacientė, nei gydytojas iš pradžių gali neatpažinti kaip gripo [2,31]. Moterys, kurioms įtariamas arba patvirtintas gripas ir kurios maitina krūtimi, turėtų būti skatinamos tęsti žindymą, jei įmanoma, ypatingą dėmesį skiriant rankų higienai ir priešvirusiniam gydymui [71].

4.4 Profilaktinis antivirusinių vaistų vartojimas nėštumo metu

Nors priešvirusinių vaistų veiksmingumas siekia maždaug 70–90 %, rutininis jų vartojimas profilaktikai nerekomenduojamas dėl didėjančio atsparumo [68]. Visgi tam tikrose situacijose, pavyzdžiui, asmenims, kuriems yra didelė gripo komplikacijų rizika per pirmąsias dvi savaites po vakcinacijos, po kontakto su sergančiuoju, vartojantiems imunosupresinius vaistus po kontakto su sergančiuoju, profilaktiškai gali būti naudojami antivirusiniai vaistai. Priešvirusinė chemo-profilaktika paprastai nerekomenduojama, jei nuo

pirmojo kontakto su sergančiuoju praėjo daugiau nei 48 valandos [26,68].

4.5 Nėščiųjų skiepijimas nuo gripo

Skiepai yra veiksmingiausias gripo profilaktikos būdas [15,25,72,73]. Tyrimai patvirtina, kad gripo vakcina yra saugio ir veiksminga nėščiosioms [1,4]. Kadangi natūrali gripo infekcija sukelia stiprų imuninį atsaką bei per placentą vaisiui perduodami IgG antikūnai, panašus atsakas taip pat gali būti pasiektas nėščias moteris vakcinuojant neaktyvia gripo vakcina [2,19]. Nuo 2010 metų Lietuvoje visos nėščiosios yra nemokamai skiepijamos nuo gripo, bet nepaisant skiriamų lėšų, pasiskiepijusių procentas išlieka žemas [83]. Lyginant su Didžiąją Britaniją, kur vakcinacijos apimtys siekia 50%, Lietuvoje 2015-2016 metais tik 0,28 proc. pasiskiepijo nuo gripo [83]. 2023-2024 metais gripo sezono metu Lietuvoje pasiskiepijo 1119 nėščiosios (apie 5,6% visų besilaukiančių moterų [83]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamame tyrime, kuriame dalyvavo 340 nėščių moterų, parodė, kad laboratoriskai patvirtintų gripo atvejų sumažėjo 63% tarp paskiepytųjų [38,50]. Be to naujausi duomenys rodo, jog papildomai susidaro apsauga ir kūdikiams iki 6 mėn. [2,4,14]. JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centras rekomenduoja visas nėščiąsias skiepyti gripo sezono metu, neatsižvelgiant į nėštumo trimestrą [74]. Dabartinės gairės rekomenduoja skiepytis nėščiosioms prieš gripo sezoną, neatsižvelgiant į nėštumo trimestrą, be to duomenys rodo, jog ankstyvuojų nėštumo laikotarpiu skiepijamasis gali būti naudingas [3]. Nuo 2012 m. Pasaulio sveikatos organizacija rekomendavo teikti pirmenybę nėščiosioms, nes joms kyla didesnė rizika susirgti gripu bei didesnis mirtingumas, tačiau daugelyje šalių gripo vakcinos visai nenaudojamos arba naudojamos nepakankamai [14,26,34]. Duomenys apie gripo naštą daugiausia apsiriboja dideles pajamas gaunančiomis šalimis, o

duomenų apie gripo poveikį gimdymui ir perinataliniams rezultatams yra nedaug [26]. Visuomenės švietimas apie gripo viruso infekcijos paplitimą ir poveikį nėštumo metu gali padėti padidinti vakcinacijos apimtį, ypač mažas ir vidutines pajamas gaunančiose šalyse, kuriose profilaktinis skiepijimas gali būti apsunkintas [4,34]. 2016m. Kazakstane buvo atliktas tyrimas, siekiant nustatyti, kiek procentų nėščiųjų yra pasiskiepijusios. Tyrimo dalyvavo 22 000 nėščiųjų. Gauti rezultatai, parodė, jog tik 0,5% nėščiųjų buvo pasiskiepijusios gripo vakcina [13,37]. Nepaisant rekomendacijų dėl nėščių moterų skiepijimo, bendri vakcinacijos nuo gripo rodikliai nėštumo metu išlieka žemi [3,4]. 2012–2013 m. gripo sezono metu JAV tik 50,5 % nėščių moterų buvo pasiskiepijusios nuo gripo prieš nėštumą arba nėštumo metu [75]. Jungtinėje Karalystėje 2018-2019 metais tik 45 % visų nėščiųjų buvo pasiskiepijusios [76]. Nuo 2012 metų Prancūzijoje padidėjo nėščiųjų pasiskiepijimo apimtys, bet vis tiek išlieka nepakankamos. 2018 metais tik 4,8 % visų besilaukiančių moterų vakcinavosi nuo gripo [85]. Dažniausiai skiepijosi baltosios rasės moterys, turinčios aukštąjį išsilavinimą, kurios skiepijosi buvusių nėštumų metu ir kurios buvo gavusios informaciją apie gripo viruso vakciną iš sveikatos priežiūros specialisto [28,72]. Dažniausiai nurodytos priežastys, kodėl nėščiosios nenori skiepytis, yra gripo rizikos nepakankamas suvokimas ir susirūpinimas dėl imunizacijos veiksmingumo ar saugumo [21,28]. Nėščiųjų skiepijimosi nuo gripo ir nesiskiepijimo nuo gripo rodikliai 2015–2016 m. sezono metu buvo įvertinti Prancūzijoje 2020 m. paskelbtame tyrimo, naudojant daugiau nei vienuolikos tūkstančių moterų imties duomenis [77]. Tik 7,4 proc. visų nėščiųjų buvo pasiskiepijusios [77]. Tik 24,9 % moterų teigė gavusios slaugytojo pasiūlymą skiepytis, o 70,4 % nėščiųjų vakcinos atsisakė [77]. Pacientų įsitikinimai ir žinios apie gripo vakciną irgi

buvo labai svarbūs: 9,8% nėščių moterų manė, jog gripo vakcina neapsaugo nuo gripo infekcijos, o 13,0 %, kad gripo vakcina yra nesaugi nėštumo metu [21,28,75]. Gydytojo vaidmuo irgi buvo labai svarbus: vakcinacijos nuo gripo rodikliai buvo didžiausi tarp tų nėščiųjų, kurioms sveikatos priežiūros specialistas pateikė rekomendacijas ir paaiškino šios vakcinos efektyvumą ir saugumą, nei tų nėščiųjų, kurios negavo jokios informacijos apie gripo vakciną [21,26,28,36]. Moterys, kurios neturėjo sveikatos draudimo, nedirbančios arba neturinčios pastovaus atlyginimo, taip pat tos, kurios mažiau lankėsi pas šeimos gydytoją, mažiau buvo linkusios pasiskiepyti [21,28,36].

4.5.1 Gripo vakcinos saugumas

Amerikos akušerių ir ginekologų kolegija rekomenduoja visas nėščias moteris vakcinuoti nuo gripo, neatsižvelgiant į nėštumo trimestrą [26]. Skiepijimo nuo gripo nėštumo metu saugumas taip pat buvo nustatytas keliais stebėjimo tyrimais, kurie neparodė padidėjusio neigiamo poveikio motinai ar blogų naujagimių baigčių, pvz., didelių apsigimimų, savaiminio persileidimo ar mažo gestacinio amžiaus naujagimių gimimo [36,78]. Motinos vakcinacija nuo gripo nekelia pavojaus besivystančiam vaisiui ir gali sumažinti negyvagimių, vaisiaus augimo sulėtėjimo ir priešlaikinio gimdymo dažnį [2,13,21]. Bangladeše atliktame atsitiktinių imčių tyrimo gripo vakcina nebuvo susijusi su nepageidaujamomis pasekmėmis vaisiui ir nėščiajai [30]. Dauguma tyrimų apie nėščių moterų skiepijimasi nuo gripo yra atliekama išsivysčiusiose šalyse (ekonomiškai stipriose šalyse), todėl trūksta duomenų apie bendrą nėščiųjų imunizacijos lygį pasaulyje bei skiepų nuo gripo efektyvumo ir saugumo vertinimai yra riboti [9]. 2009-2010 metais Italijoje buvo atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 98 329 nėščiosios, kurios buvo pasiskiepijusios gripo vakcina [84]. Šio tyrimo metu nebuvo nustatytos neigiamos pasekmės nėštumo baigčiai ir vaisiui [84]. Turimi duomenys rodo, jog

gripo vakcina nedidina priešlaikinio gimdymo, persileidimo rizikos, o net mažina bei suteikia naujagimiui pasyvų imunitetą [9,22]. Prieštarigus rezultatus pateikia Vousden ir kolegės, kurių atliktame tyrime nebuvo pastebėta mažesnio priešlaikinio gimdymo ir persileidimo rizikos tarp nėščiųjų, kurios buvo pasiskiepijusios gripo vakcina [21].

4.5.2 Gripo vakcinės efektyvumas

2018 m. paskelbtoje Cochrane stebėjimo tyrimų apžvalgoje buvo įrodytas gripo vakcinų veiksmingumas nėščioms moterims [79]. Nėščiosios ir jų kūdikiai iki 6 mėnesių yra viena iš svarbiausių rizikos grupių, kuriems gresia didelis su gripu susijęs sergamumas ir mirtingumas [1,2]. Kadangi gripo vakcinas nėra licencijuotos naudoti kūdikiams iki šešių mėnesių, todėl yra rekomenduojama motinos imunizacija nėštumo metu [9]. Jau yra įrodymų, jog kūdikiai gauna apsaugą iki šešių mėnesių po gimimo [21,43,73]. Norvegijoje iš surinktų statistikos duomenų buvo pastebėta, jog po vakcinacijos pirmame nėštumo trimestre, nepageidaujamų nėštumo baigčių ir vaisiaus būklės pablogėjimo pokytis buvo nereikšmingas ir mažai skyrėsi nuo populiacijos [32]. Gripo vakcinas veiksmingumas nėra 100 % ir priklauso nuo nėščiosios amžiaus ir imuninės būklės. Naujausi įrodymai rodo, kad gripo vakcina yra naudinga tiek motinai, tiek naujagimiui [36]. Neseniai Pietų Afrikoje buvo atliktas dvigubai aklas tyrimas, kuris parodė, jog ŽIV neužsikrėtusiųjų motinų apsauga nuo gripo buvo 50 %, o naujagimių 48 % [73]. Atsitiktinių imčių kontroliuojamo tyrimo metu Bangladeše, nėščiosios vakcinacija sumažino kūdikių iki 6 mėn. amžiaus sergamumą 63 % ir buvo išvengta maždaug trečdalis visų motinų ir kūdikių hospitalizavimo [25,30]. Kiti tyrimai patvirtino šias išvadas ir pabrėžia, kad motinos pernešami antikūnai suteikia apsaugą naujagimiams, kuriems yra didesnė rizika susirgti sunkia gripo forma, bet

yra per jauni, kad juos būtų galima skiepyti [80,81]. Atsitiktinių imčių tyrime, kuriame dalyvavo 340 nėščių moterų trečiąjį nėštumo trimestrą, motinos vakcinacija nuo gripo sumažino laboratoriškai patvirtinto gripo atvejų skaičių, 29 % sumažino kvėpavimo takų ligų dažnį kūdikiams ir 36 % sumažino febrilios kvėpavimo takų ligos dažnį tarp motinų [82]. Sezoninio gripo metu motinos vakcinacija nuo gripo buvo susijusi su statistiškai reikšmingu motinų ir kūdikių kvėpavimo takų ligų sumažėjimu, didesnio kūdikių gimimo svoriu ir sumažėjusiu mažo gestacinio amžiaus kūdikių gimimu [83].

5. Išvados

Gripas nėštumo metu yra rimta ir nepakankamai įvertinta visuomenės sveikatos problema. Dažniausios gripo sukeltos nepalankios išeitys yra: priešlaikinis gimdymas, vaisiaus žūtis, įgimtų ydų dažnio padidėjimas, savaiminis persileidimas. Skiepai nuo gripo yra veiksmingiausias būdas apsaugoti nuo šios infekcijos. Imunizacija nėštumo metu yra saugi ir efektyvi. Remiantis pastarųjų metų atliktų tyrimų duomenimis, vakcinuojant nėščiąsias, apsaugą nuo gripo gauna ir naujagimiai iki 6 mėnesių dėl antikūnų pernešimo per placentą. Priešvirusinius vaistus rekomenduojama skirti nėščioms moterims, kurioms įtariamas arba patvirtintas gripas.

6. Rekomendacijos

1. Sergamumą ir mirtingumą galima sumažinti šviečiant visuomenę, taip pat didinant pasiskiepijusių skaičių ir naudojant turimus profilaktikos ir gydymo būdus.
2. Svarbu, kad medicinos darbuotojai informuotų nėščiąsias apie gripo infekcijos sunkumą nėštumo metu ir kiekvienai nėščiajai bei vaisingo amžiaus moterims, ketinančioms pastoti, būtų pasiūlyta pasiskiepyti nuo gripo.

3. Siekiant geriau suprasti gripo viruso poveikį nėštumui ir vaisiui, reikėtų taikyti efektyviausią gydymą, toliau atlikinėti mokslinius tyrimus ir tirti patogenezę bei įvairių gydymo būdų veiksmingumą ir saugumą.
4. Gerinti visuomenės bei sveikatos priežiūros specialistų žinias apie gripo viruso pasekmes nėščiosioms, galimus gydymo būdus bei vakcinų saugumą vaisiui.
5. Nėščios moterys turėtų nedelsiant pranešti šeimos gydytojui apie į gripą panašius simptomus, nes ankstyva diagnostika ir gydymas sumažina nepageidaujamų reiškinių dažnį.

Literatūros šaltiniai

1. Bhalariao-Gandhi A, Chhabra P, Arya S, Simmerman JM. Influenza and Pregnancy: A Review of the Literature from India. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. 2015;2015:1–8.
2. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy: Influenza in pregnancy. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013 Nov;7(6):1033–9.
3. Regan AK, Moore HC, Sullivan SG, De Klerk N, Effler PV. Epidemiology of seasonal influenza infection in pregnant women and its impact on birth outcomes. *Epidemiol Infect*. 2017 Oct;145(14):2930–9.
4. Dawood FS, Kittikraisak W, Patel A, Rentz Hunt D, Suntarattiwong P, Wesley MG, et al. Incidence of influenza during pregnancy and association with pregnancy and perinatal outcomes in three middle-income countries: a multisite prospective longitudinal cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021 Jan;21(1):97–106.
5. Hewagama S, Walker SP, Stuart RL, Gordon C, Johnson PDR, Friedman ND, et al. 2009 H1N1 Influenza A and Pregnancy Outcomes in Victoria, Australia. *CLIN INFECT DIS*. 2010 Mar;50(5):686–90.
6. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JL, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *The Lancet*. 2009 Aug;374(9688):451–8.
7. Lim M, Chong C, Tee W, Lim W, Chee J. Influenza A/H1N1 (2009) infection in pregnancy-an Asian perspective: A/H1N1 (2009) infection in pregnancy-an Asian perspective. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010 Apr;117(5):551–6.
8. Koul PA, Bali NK, Mir H, Jabeen F, Ahmad A. Influenza illness in pregnant Indian women: A cross sectional study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016 Apr;45:441.
9. Fell DB, Azziz-Baumgartner E, Baker MG, Batra M, Beauté J, Beutels P, et al. Influenza epidemiology and immunization during pregnancy: Final report of a World Health Organization working group. *Vaccine*. 2017 Oct;35(43):5738–50.
10. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2211–8.
11. Laake I, Tunheim G, Robertson AH, Hungnes O, Waalen K, Håberg SE, et al. Risk of pregnancy complications and adverse birth outcomes after maternal A(H1N1)pdm09 influenza: a Norwegian population-based cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec;18(1):525.
12. Wang R, Yan W, Du M, Tao L, Liu J. The effect of influenza virus infection on pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Apr;105:567–78.
13. Trushakova S, Kisteneva L, Guglieri-López B, Mukasheva E, Kruzhkova I, Mira-Iglesias A, et al. Epidemiology of influenza in pregnant women hospitalized with respiratory illness in Moscow,

2012/2013–2015/2016: a hospital-based active surveillance study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Dec;19(1):72.

14. Katz MA, Gessner BD, Johnson J, Skidmore B, Knight M, Bhat N, et al. Incidence of influenza virus infection among pregnant women: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Dec;17(1):155.

15. Nayak S. Influenza Vaccine Requirements in Pregnant Women. *J Obstet Gynaecol India*. 2016 Apr;66(2):76–80.

16. for the FLURISK-INVESTIGATORS, Mertz D, Lo CKF, Lytvyn L, Ortiz JR, Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Dec;19(1):683.

17. Karlsson EA, Marcelin G, Webby RJ, Schultz-Cherry S. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012 Nov;6(6):449–60.

19. Fell D, Savitz D, Kramer M, Gessner B, Katz M, Knight M, et al. Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2017 Jan;124(1):48–59.

20. Nunes MC, Madhi SA. Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy. *F1000Res*. 2018;7:122.

21. Vousden N, Bunch K, Knight M, the UKOSS Influenza Co-Investigators Group. Incidence, risk factors and impact of seasonal influenza in pregnancy: A national cohort study. Farrar D, editor. *PLoS ONE*. 2021 Jan 15;16(1):e0244986.

22. Ersoy AO, Unlu S, Oztas E, Ozler S, Uygur D, Yucel A. Influenza infections in the 2014–2015 season and pregnancy outcomes. *J Infect Dev Ctries*. 2017 Oct 31;11(10):766–71.

23. Beigi RH. Prevention and Management of Influenza in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2014 Dec;41(4):535–46.

24. Raj RS, Bonney EA, Phillippe M. Influenza, Immune System, and Pregnancy. *Reprod Sci*. 2014 Dec;21(12):1434–51.

25. Beigi RH. Influenza During Pregnancy: A Cause of Serious Infection in Obstetrics. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2012 Dec;55(4):914–26.

26. Abdullahi H, Elnahas A, Konje JC. Seasonal influenza during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Mar;258:235–9.

27. Moghadami M. A Narrative Review of Influenza: A Seasonal and Pandemic Disease. *Iran J Med Sci*. 2017 Jan;42(1):2–13.

28. Wilcox CR, Calvert A, Metz J, Kilich E, MacLeod R, Beadon K, et al. Determinants of Influenza and Pertussis Vaccination Uptake in Pregnancy: A Multicenter Questionnaire Study of Pregnant Women and Healthcare Professionals. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jun;38(6):625–30.

29. Nateghian A, Gouya MM, Nabavi M, Soltani H, Mousavi SV, Agah E, et al. Demographic, clinical, and virological characteristics of patients with a laboratory-confirmed diagnosis of influenza during three consecutive seasons, 2015/2016–2017/18, in the Islamic Republic of Iran. *Journal of Clinical Virology*. 2020 Mar;124:104281.

30. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *N Engl J Med*. 2008 Oct 9;359(15):1555–64.

31. Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013;146(5):R151–162.

32. Gunnes N, Gjessing HK, Bakken IJ, Ghaderi S, Gran JM, Hungnes O, et al. Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of

fetal death: A Norwegian registry-based cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2020 Apr;35(4):371–9.

33. Abraham K, Abraham A, Regi A, Lionel J, Thomas E, Vijayaselvi R, et al. Maternal and perinatal outcomes of influenza in pregnancy after treatment with oseltamivir. *J Global Infect Dis.* 2021;13(1):20.

34. for the Pregnancy and Influenza Multinational Epidemiologic (PRIME) Study Working Group*, Dawood FS, Hunt D, Patel A, Kittikraisak W, Tinoco Y, et al. The Pregnancy and Influenza Multinational Epidemiologic (PRIME) study: a prospective cohort study of the impact of influenza during pregnancy among women in middle-income countries. *Reprod Health.* 2018 Dec;15(1):159.

35. Meijer WJ, van Noortwijk AGA, Bruinse HW, Wensing AMJ. Influenza virus infection in pregnancy: a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Aug;94(8):797–819.

36. Louie JK, Salibay CJ, Kang M, Glenn-Finer RE, Murray EL, Jamieson DJ. Pregnancy and Severe Influenza Infection in the 2013–2014 Influenza Season. *Obstetrics & Gynecology.* 2015 Jan;125(1):184–92.

37. for the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN), Baselga-Moreno V, Trushakova S, McNeil S, Sominina A, Nunes MC, et al. Influenza epidemiology and influenza vaccine effectiveness during the 2016–2017 season in the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN). *BMC Public Health.* 2019 Dec;19(1):487.

38. He J, Liu ZW, Lu YP, Li TY, Liang XJ, Arck PC, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Influenza A Virus Infection During Pregnancy Associated with an Increased Risk for Stillbirth and Low Birth Weight. *Kidney Blood Press Res.* 2017;42(2):232–43.

39. Boberg-Fazlic N, Ivets M, Karlsson M, Nilsson T. Disease and fertility: Evidence from the

1918–19 influenza pandemic in Sweden. *Economics & Human Biology.* 2021 Dec;43:101020.

40. Tempia S, Walaza S, Cohen AL, von Mollendorf C, Moyes J, McAnerney JM, et al. Mortality Associated With Seasonal and Pandemic Influenza Among Pregnant and Nonpregnant Women of Childbearing Age in a High-HIV-Prevalence Setting—South Africa, 1999–2009. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 1;61(7):1063–70.

41. Jester BJ, Uyeki TM, Jernigan DB. Fifty Years of Influenza A(H3N2) Following the Pandemic of 1968. *Am J Public Health.* 2020 May;110(5):669–76.

42. Siston AM. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. *JAMA.* 2010 Apr 21;303(15):1517.

43. Fell DB, Johnson J, Mor Z, Katz MA, Skidmore B, Neuzil KM, et al. Incidence of laboratory-confirmed influenza disease among infants under 6 months of age: a systematic review. *BMJ Open.* 2017 Sep;7(9):e016526.

44. Oud L. Epidemiology of Pregnancy-Associated ICU Utilization in Texas: 2001 - 2010. *J Clin Med Res.* 2017 Feb;9(2):143–53.

45. Darling AJ, Federspiel JJ, Wein LE, Swamy GK, Dotters-Katz SK. Morbidity of late-season influenza during pregnancy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* 2022 Jan;4(1):100487.

46. Racicot K, Mor G. Risks associated with viral infections during pregnancy. *J Clin Invest.* 2017 May 1;127(5):1591–9.

47. Speake HA, Pereira G, Regan AK. Risk of adverse maternal and foetal outcomes associated with inactivated influenza vaccination in first trimester of pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021 Mar;35(2):196–205.

48. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza

virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog.* 2017 Nov;13(11):e1006757.

49. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012 Jun 9;379(9832):2162–72.

50. Fell DB, Buckeridge DL, Platt RW, Kaufman JS, Basso O, Wilson K. Circulating Influenza Virus and Adverse Pregnancy Outcomes: A Time-Series Study. *Am J Epidemiol.* 2016 Aug 1;184(3):163–75.

51. Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, Clinch B, Kenwright A, Sørensen HT. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis.* 2018 Dec;18(1):519.

52. Luteijn JM, Brown MJ, Dolk H. Influenza and congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014 Apr;29(4):809–23.

53. Rasmussen IS, Mortensen LH, Krause TG, Nybo Andersen AM. The association between seasonal influenza-like illness cases and foetal death: a time series analysis. *Epidemiol Infect.* 2019;147:e61.

54. Buchy P, Badur S, Kassianos G, Preiss S, Tam JS. Vaccinating pregnant women against influenza needs to be a priority for all countries: An expert commentary. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020 Mar;92:1–12.

55. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M, on behalf of UKOSS. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ.* 2011 Jun 14;342(jun14 2):d3214–d3214.

56. Full_Guide_1_4_version_28_DEC2018.pdf.

57. Brown AS, Patterson PH. Maternal infection and schizophrenia: implications for prevention. *Schizophr Bull.* 2011 Mar;37(2):284–90.

58. Bright RA, Shay DK, Shu B, Cox NJ, Klimov AI. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States. *JAMA.* 2006 Feb 22;295(8):891–4.

59. Kwit K, Pomorska-Mól M, Markowska-Daniel I. Pregnancy outcome and clinical status of gilts following experimental infection by H1N2, H3N2 and H1N1pdm09 influenza A viruses during the last month of gestation. *Arch Virol.* 2015 Oct;160(10):2415–25.

60. Xie H yan, Yasseen AS, Xie R hua, Fell DB, Sprague AE, Liu N, et al. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Apr;208(4):293.e1–7.

61. Svensson T, Granath F, Stephansson O, Kieler H. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Oct;20(10):1030–4.

62. Graner S, Svensson T, Beau AB, Damase-Michel C, Engeland A, Furu K, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ.* 2017 Feb 28;356:j629.

63. Donner B, Niranjana V, Hoffmann G. Safety of oseltamivir in pregnancy: a review of preclinical and clinical data. *Drug Saf.* 2010 Aug 1;33(8):631–42.

64. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, Roberts SW, McIntire DD, Wendel GD. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. *Obstet Gynecol.* 2010 Apr;115(4):711–6.

65. Greer LG, Leff RD, Rogers VL, Roberts SW, McCracken GH, Wendel GD, et al.

Pharmacokinetics of oseltamivir according to trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S89-93.

66. Beigi RH, Han K, Venkataramanan R, Hankins GD, Clark S, Hebert MF, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir among pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S84-88.

67. ACOG Committee Opinion No. 753: Assessment and Treatment of Pregnant Women With Suspected or Confirmed Influenza. *Obstet Gynecol*. 2018 Oct;132(4):e169-73.

68. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 5;68(6):e1-47.

69. Kalil AC, Thomas PG. Influenza virus-related critical illness: pathophysiology and epidemiology. *Crit Care*. 2019 Jul 19;23(1):258.

70. Cantey JB, Bascik SL, Heyne NG, Gonzalez JR, Jackson GL, Rogers VL, et al. Prevention of mother-to-infant transmission of influenza during the postpartum period. *Am J Perinatol*. 2013 Mar;30(3):233-40.

71. Barrett T, McEntee E, Drew R, O'Reilly F, O'Carroll A, O'Shea A, et al. Influenza vaccination in pregnancy: vaccine uptake, maternal and healthcare providers' knowledge and attitudes. A quantitative study. *BJGP Open*. 2018 Oct;2(3):bjgpopen18X101599.

72. Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S, et al. Influenza Vaccination of Pregnant Women and Protection of Their Infants. *N Engl J Med*. 2014 Sep 4;371(10):918-31.

73. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, Jernigan DB, et al. Prevention

and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020-21 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2020 Aug 21;69(8):1-24.

75. Seasonal influenza vaccine uptake in GP patients: winter season 2018 to 2019. 2018;35.

76. Descamps A, Launay O, Bonnet C, Blondel B. Seasonal influenza vaccine uptake and vaccine refusal among pregnant women in France: results from a national survey. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 May 3;16(5):1093-100.

77. Chambers CD, Johnson D, Xu R, Luo Y, Louik C, Mitchell AA, et al. Risks and safety of pandemic h1n1 influenza vaccine in pregnancy: Birth defects, spontaneous abortion, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Vaccine*. 2013 Oct;31(44):5026-32.

78. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Feb 1;2:CD001269.

79. Thompson MG, Li DK, Shifflett P, Sokolow LZ, Ferber JR, Kurosky S, et al. Effectiveness of Seasonal Trivalent Influenza Vaccine for Preventing Influenza Virus Illness Among Pregnant Women: A Population-Based Case-Control Study During the 2010-2011 and 2011-2012 Influenza Seasons. *Clinical Infectious Diseases*. 2014 Feb 15;58(4):449-57.

80. Blanchard-Rohner G, Meier S, Bel M, Combescure C, Othenin-Girard V, Swali RA, et al. Influenza Vaccination Given at Least 2 Weeks Before Delivery to Pregnant Women Facilitates Transmission of Seroprotective Influenza-specific Antibodies to the Newborn. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2013 Dec;32(12):1374-80.

81. Song JY, Park KV, Han SW, Choi MJ, Noh JY, Cheong HJ, et al. Paradoxical long-term impact

of maternal influenza infection on neonates and infants. BMC Infect Dis. 2020 Jul 11;20(1):502.

82. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, Arifeen SE, Raqib R, Dodd C, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. CMAJ. 2012 Apr 3;184(6):645–53.

83. Nacionalinis visuomenės sveikatos centras prie sveikatos apsaugos ministerijos. 2023-11-20

84. Fabiani M, Bella A, rota MC, et al. A/H1n1 pandemic influenza vaccination: A retrospective evaluation of adverse maternal, fetal and neonatal outcomes in a cohort of pregnant women in Italy. Vaccine, 33 (2015) 2240-2247.

85. Corbeau Melodie, Mulliez Aurelien, Chouki Chenaf, et al. Trends of influenza vaccination coverage in pregnant women: a ten-year analysis from a French healthcare database 2022-05-03