

Вакцинация против гриппа — безопасный способ защиты беременных и новорожденных от последствий инфекции

Д.м.н., проф. М.П. КОСТИНОВ¹, д.м.н. А.П. ЧЕРДАНЦЕВ², Д.А. ПРАУЛОВА³, А.М. КОСТИНОВА⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия; ²ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Минздрава России, Ульяновск, Россия; ³ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Influenza vaccination is a safe way to protect pregnant women and newborn infants from sequels of infection

Prof. M.P. KOSTINOV, MD¹; A.P. CHERDANTSEV, MD²; D.A. PRAULOVA³; A.M. KOSTINOVA⁴

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia; ²Ulyanovsk State University, Ministry of Health of Russia, Ulyanovsk, Russia; ³Dmitry Rogachev Federal Research Center for Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Существует многолетний опыт вакцинопрофилактики гриппа у беременных в Европе и США, где подтверждены безопасность и эффективность современных противогриппозных инактивированных вакцин. **Цель исследования** — оценка эффективности и безопасности применения отечественной инактивированной субъединичной иммуноадьювантной вакцины для беременных, плода и развития новорожденных. **Материал и методы.** Проводились комплексная клинико-иммунологическая оценка эффективности вакцинации инактивированным субъединичным иммуноадьювантным препаратом против гриппа Грипполом плюс у 50 беременных во II и III триместрах, а также изучение влияния вакцинации на внутриутробное развитие плодов и детей до 6 мес. Группу плацебо составила 41 нерожавшая беременная, получавшая буферно-солевой раствор (плацебо). **Результаты.** Вакцинация не вызвала необычных явлений или ухудшения течения беременности. Основные биохимические показатели, гормональный статус (эстрадиол, прогестерон, пролактин, кортизол), маркеры фетоплацентарного комплекса (α -фетопроtein, хорионический гонадотропин человека, трофобластический β -гликопротеин), иммуноглобулины А, М, G, E в наблюдаемых группах соответствовали таковым в определенные периоды при физиологической беременности. Не выявлено неблагоприятного влияния вакцинации на развитие плода. Показатели физического и нервно-психического развития детей в течение 6 мес были сопоставимы с критериями здоровья младенцев группы плацебо. Отмечено снижение числа случаев респираторных инфекций у детей, родившихся у вакцинированных матерей, до 14,6% против 22,9% ($p < 0,05$) в группе непривитых. Доказана иммуногенность вакцины у беременных с сохранением защитных значений более 6—9 мес в 72% случаев. У 25,6% детей уровень антител ($\geq 1:20$) ко всем штаммам вируса гриппа был обнаружен спустя 6 мес после родов, что свидетельствует об эффективности вакцинации беременных в профилактике гриппа у младенцев первого полугодия жизни. **Заключение.** Введение субъединичной иммуноадьювантной вакцины против гриппа во II и III триместрах не влияет на физиологическое течение беременности, внутриутробное развитие плода и критерии оценки здоровья детей. Доказаны иммуногенность вакцины у беременных и специфическая защита от гриппа детей в течение 6 мес.

Авторы информируют об отсутствии конфликта интересов.

Ключевые слова: беременность, вакцина от гриппа, безопасность вакцинации, иммуногенность вакцины, развитие плода, оценка здоровья новорожденных.

There is long-term experience with influenza vaccination in pregnant women in Europe and the USA where the safety and efficacy of current inactivated influenza vaccines have been confirmed. **Objective:** to evaluate the efficiency and safety of Russian inactivated subunit immune adjuvanted influenza vaccine for pregnant women, fetuses, and neonatal development. **Subjects and methods.** The efficacy of the inactivated subunit immune adjuvanted influenza vaccine Grippol plus was clinically and immunologically evaluated in 50 second- and third-trimester pregnancy women and to investigate the impact of vaccination on the development of fetuses and infants under age 6 months. A placebo group consisted of 41 nulliparae receiving buffer-saline solution (placebo). **Results.** The vaccination did not cause unusual phenomena or worsen the course of pregnancy. Major biochemical parameters, hormonal status (estradiol, progesterone, prolactin, cortisol), fetoplacental unit markers (α -fetoprotein, human chorionic gonadotropin, trophoblastic β_1 -glycoprotein), immunoglobulins A, M, G, and E in the observed groups corresponded to those in definite periods during physiological pregnancy. The vaccination was found to have no negative impact on fetal development. Six-month physical and mental development indices were comparable with the babies' health indices in the placebo group. The incidence of respiratory infections in the infants born to the vaccinated mothers was noted to decrease to 14.6% versus 22.9% in the unvaccinated ($p < 0.05$). There was evidence that the vaccine was immunogenic in 72% of the pregnant women preserving the protective values for more than 6—9 months. The level of antibodies ($\geq 1:20$) to all influenza virus strains was found in 25.6% of the babies 6 months after birth, suggesting that the vaccination in pregnant women is effective in preventing influenza in babies during the first six months of life. **Conclusion.** The administration of subunit immune adjuvanted influenza vaccine in the second

and third trimesters does not affect the physiological course of pregnancy, fetal development, and infant health assessment criteria. There is evidence for the immunogenicity of the vaccine in pregnant women and its specific protection of infants from influenza during 6 months.

The authors declare no conflicts of interest.

Keywords: pregnancy, influenza vaccine, vaccination safety, vaccine immunogenicity, fetal development, neonatal health assessment.

Беременные были и остаются группой высокого риска неблагоприятного течения респираторных инфекций, среди которых грипп занимает лидирующее положение, особенно во время пандемий, когда значительно увеличиваются заболеваемость и летальность. Так, в 1957 г. при пандемии гриппа А/Н2N2/ 50% умерших женщин детородного возраста были беременными, что составило до 10% всех смертельных случаев от гриппа [1, 2]. При последней пандемии 2009—2010 гг., вызванной гриппом А/Н1N1/v, летальность среди беременных составила от 2,7% во Франции до 6,9% в Великобритании [3—5]. В Англии за весь пандемический период летальность среди беременных составила 90:100 000 клинических случаев [6]. В США доля умерших беременных среди умерших от пандемического гриппа приблизилась к 16%. При этом отмечено, что большинство смертельных случаев наблюдали чаще всего в III триместре гестации [7].

Грипп может вызывать патологию беременности: у каждой второй женщины наблюдается гестационная и плацентарная недостаточность; у каждой третьей — гипоксия плода; на 40% увеличивается риск преждевременных родов [8, 9]. Частота госпитализаций беременных из-за тяжелого течения гриппа в 4,3 раза больше, чем среди небеременных женщин [10].

Инфицирование беременной вирусом гриппа является причиной осложнений у будущего ребенка. Грипп у беременных может привести в 7% случаев к антенатальной гибели плода; в 5% — к младенческой смертности; каждый семнадцатый ребенок имеет риск развития врожденных патологий; в 57% случаев новорожденные нуждаются в наблюдении в условиях палаты интенсивной терапии [5, 8, 9]. Перинатальная смертность регистрируется в 5,6 раза чаще среди младенцев, рожденных женщинами, которые переболели гриппом во время беременности [6]. В эпидемический сезон гриппа каждый третий младенец имеет риск заражения в первые месяцы жизни [11].

В связи с этим вакцинация является самым эффективным методом профилактики гриппа у беременных и рождения физиологически здорового ребенка. В то же время иммунизация в период беременности снижает число госпитализаций, смертельных случаев среди беременных и защищает новорожденных детей до 6-месячного возраста, для которых не существует прививки против гриппа и специфического противовирусного лечения [12].

Несмотря на существование значительного арсенала инактивированных вакцин для прививок против гриппа, разрешенных к использованию у беременных, в Российской Федерации на практике применяется новая иммуноадьювантная вакцина, которая способствует формированию специфического иммунитета при меньшем (в 3 раза) введенном количестве антигенов штаммов вируса гриппа.

Цель исследования — оценка безопасности инактивированной субъединичной иммуноадьювантной вак-

цины для беременных, плодов и развития новорожденных и ее эффективности.

Материал и методы

Работа проводилась в период с 2010 по 2013 г. на базах ФГБНУ ВПО «Ульяновский государственный университет» и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» в соответствии с утвержденным протоколом исследований при соблюдении этических, правовых норм и соответствующих стандартов Российской Федерации и международной практики клинических исследований GCP. Исследование являлось рандомизированным, плацебо-контролируемым, простым слепым сравнительным в параллельных группах беременных и детей.

Наблюдение проводилось за 50 беременными в возрасте $23,3 \pm 0,4$ года (1-я группа), вакцинированными однократно во II и III триместрах препаратом Гриппол плюс, содержащим по 5 мкг штаммов вируса А/Н1N1/v, А/Н2N3 и В и 500 мкг полиоксидония; 41 непривитая беременная в возрасте $24,1 \pm 0,3$ года составила 2-ю группу — группа плацебо, получавшая буферно-солевой раствор. Клиническую оценку состояния здоровья беременных осуществляли совместно с акушерами-гинекологами, а новорожденных — с неонатологами родильных домов. Оценивали основные признаки функциональной и морфологической зрелости новорожденных, антропометрические показатели, показатели физического развития с использованием вторичных центильных коридоров; комплексно оценивали нервно-психическое развитие и характер вскармливания. В перечень методов исследования беременных, детей вошли общеклинические, лабораторные, инструментальные, статистические. Проводили фетометрию на 21—22-й и 33—35-й неделях беременности на аппарате Toshiba Aplio MX с оценкой общепринятых параметров. Исследовали сывороточные гормоны: эстрадиол (тест-система Эстрадиол-ИФА, ООО «Хема», Германия); прогестерон, пролактин, кортизол методом иммуноферментного анализа (ИФА), ООО «Компания Алкор Био», Россия. Изучали маркеры фетального комплекса: сывороточный α -фетопротейн (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), трофобластический β -гликопротеин (ТБГ) при помощи тест-системы ЗАО «Вектор-Бест», Россия. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов основных классов А, М, G, Е у беременных исследовали в ИФА (ЗАО «Вектор-Бест»). Для каждого изучаемого показателя учитывались значения условной нормы согласно прилагаемой инструкции по применению. Антитела к штаммам вируса гриппа у беременных и детей определяли в реакции торможения гемагглютинации по общепринятой методике. Иммуногенность вакцины оценивали в соответствии с критериями эффективности вакцин при гриппе, разработанными для взрос-

лых, согласно протоколу СРМР. Материалы обработаны статистически с использованием различных расчетов с применением программы AtteStat 10.2.0.

Результаты и обсуждение

Одним из наиболее ответственных этапов исследования явилась оценка переносимости вакцинации беременными. На день проведения вакцинации соматический и акушерский статус беременных оценивался как удовлетворительный. Согласно полученным данным, в преморбидном фоне у $\frac{2}{3}$ женщин в обеих группах выявлялась гипохромная анемия беременных (70% — в 1-й группе и 60,9% — во 2-й), у большинства наблюдаемых регистрировались (в анамнезе) эпизоды угрозы невынашивания (48% — в 1-й группе и 51,2% — во 2-й), различные варианты хронической урогенитальной инфекции, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции — ПЦР (46% — в 1-й группе и 41,5% — во 2-й). Среди менее часто встречающихся фоновых заболеваний отмечали увеличение щитовидной железы без нарушения функции органа (24% — в 1-й группе и 29,3% — во 2-й); кроме того, у женщин обеих групп имелись невыраженные признаки синдрома вегетативной дистонии (38 и 29,3%; $p > 0,05$) и аллергически измененной реактивности (20 и 19,5%) соответственно. В течение ближайших 2 нед активные инфекции не регистрировались.

При анализе раннего поствакцинального периода было отмечено, что у пациенток 1-й группы по сравнению с беременными 2-й группы достоверно чаще регистрировались местные пострививочные реакции в виде локальной боли (6% против 2,4%; $p < 0,05$), гиперемии (10% против 0; $p < 0,01$) и уплотнения (8% против 2,4%; $p < 0,01$) в месте инъекции. Кроме того, чаще регистрировался кратковременный подъем температуры тела до субфебрильной (6% против 2,4%; $p < 0,05$). Жалобы системного (общесоматического) характера, такие как утомляемость, головные боли, головокружение, миалгия, тошнота, боли в животе, диарея, варьировали в пределах от 2 до 29,3% случаев и не имели достоверных различий между сравниваемыми группами.

В позднем (8—30-е сутки) поствакцинальном периоде местных воспалительных симптомов ни у одной женщины не было зафиксировано. Среди жалоб, условно относимых к системным нарушениям, у вакцинированных беременных по сравнению с группой плацебо встречались миалгии в 6% против 2,4% случаев ($p < 0,05$). И хотя трудно связать указанный симптом с проведенной неделю назад вакцинацией, следует подчеркнуть, что в целом введение гриппола плюс беременным не нарушало их общего самочувствия и не провоцировало ухудшения инфекционного анамнеза.

Исследование исходных значений биохимических параметров крови (креатинин, мочевины, аспартатамино-трансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа, общий белок, щелочная фосфатаза — ЩФ) не выявило отличий в сравниваемых группах, и они регистрировались в пределах нормы. Через 7 дней после проведения вакцинации против гриппа наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови у беременных 1-й группы по сравнению с исходными значениями ($63,00 \pm 1,69$ мкмоль/л против $57,14 \pm 1,93$ мкмоль/л; $p < 0,05$). Через 30 дней данный показатель не отличался от исходных значений — $60,10 \pm 1,15$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

Спустя 30 дней от начала наблюдения у беременных обеих групп отмечена тенденция к повышению концентрации ЩФ с достоверным нарастанием у пациенток, вакцинированных против гриппа ($71,12 \pm 5,27$ ЕД/л против $56,19 \pm 3,54$ ЕД/л; $p < 0,05$), что согласуется с общеизвестными данными по физиологии беременности.

Результаты липидограммы (холестерин общий, триглицериды, коэффициент атерогенности, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды очень низкой плотности) у женщин обеих групп не отражали никаких изменений в динамике наблюдения.

Основные изменения гормонального статуса беременных, как вакцинированных препаратом Гриппол плюс, так и в группе плацебо касаются тенденции к повышению концентрации прогестерона и кортизола с достоверным увеличением уровня последнего во 2-й с $470,72 \pm 33,73$ до $606,67 \pm 35,24$ нмоль/л ($p < 0,05$) спустя 1 мес после иммунизации, т.е. по мере увеличения срока беременности.

Содержание иммуноглобулинов основных классов (IgA, IgM, IgG, IgE) в сыворотке крови беременных, привитых трехвалентной иммуноадьювантной вакциной, существенно не отличалось от значений, полученных в группе плацебо.

Очевидно, что выявленные различия между группами отражают особенности естественного фона гуморального иммунитета при нормально протекающей беременности. Вакцинация против гриппа иммуноадьювантным препаратом не оказывает дестабилизирующего влияния на этот процесс и не способствует увеличению риска аллергизации женщин.

Показатели фетоплацентарного комплекса у беременных, привитых Грипполом плюс, не имели значимых отличий от таких же параметров у женщин группы плацебо. Однако прослеживается прямая связь увеличения количества маркерных белков в сыворотке крови с увеличением срока беременности. Так, уровни ТБГ через 1 мес после вакцинации в 1-й группе увеличились с $74,91 \pm 9,56$ до $109,17 \pm 10,81$ нг/мл ($p < 0,05$), концентрация АФП — с $73,61 \pm 9,46$ до $100,43 \pm 11,01$ МЕ/мл ($p < 0,05$). Аналогична динамика этих показателей в группе плацебо. Уровни ХГЧ уменьшались с течением времени наблюдения и имели обратную корреляцию с уровнем ТБГ ($r = -0,50$; $p < 0,01$). Все маркеры, выявляемые у беременных сравниваемых групп, не имели значительных выбросов показателей и отражали физиологическое течение беременности.

Согласно протоколу исследования, наблюдение проводилось за 48 детьми из группы вакцинированных в период беременности (исключены 2 новорожденных, родившихся при преждевременных родах на 37-й неделе гестации из двойни) и 35 — из группы плацебо (исключены 6 детей: 1 — недоношенный, 3 — преждевременно родившиеся с перинатальным поражением ЦНС и синдромом внутриутробного инфицирования; 2 — с аномалией развития верхней челюсти и врожденным пороком сердца).

Результаты фетометрии, проведенной во II триместре беременности, у женщин, получивших Гриппол плюс, в сравнении с таковыми в группе плацебо показали, что у плодов по основным показателям регистрировались идентичные значения (табл. 1). В более поздние сроки беременности (33—35 нед) также не замечено достоверных различий исследуемых параметров. Все это свидетельствует о физиологическом течении антенатального развития ребенка, подтверждая отсутствие тератогенного влия-

Таблица 1. Данные УЗИ-мониторинга плода в динамике внутриутробного развития ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=48)		2-я группа (n=35)	
	21–22 нед	33–35 нед	21–22 нед	33–35 нед
Сроки гестации	21–22 нед	33–35 нед	21–22 нед	33–35 нед
БПР, мм	54,04±2,7	89,11±5,31	52,01±3,9	82,77±7,71
ЛЗР, мм	70,07±7,42	109,82±14,2	67,22±9,02	103,07±8,33
ОГ, мм	183,90±11,86	304,21±38,73	181,01±5,31	299,82±28,53
ОЖ, мм	170,11±15,98	295,9±21,07	178,79±13,9	301,02±29,34
Примерная масса тела плода, г	504,7±96,01	2489,7±367,3	497,72±138,03	2607,7±631,0
(Дл. бедра/ОЖ)·100, %	19,49±0,86	23,13±0,78	20,99±1,02	22,73±1,38

Примечание. Различие показателей между группами по всем значениям недостоверно ($p > 0,05$). БПР — бипариетальный размер головки; ЛЗР — лобно-затылочный размер; ОГ — окружность головки; ОЖ — окружность живота.

ния иммуноадьювантной вакцины против гриппа на плод.

Анализируя ранний неонатальный период, выявили, что оценка по шкале Апгар 8–9 баллов регистрировалась у 42 (87,5%) детей, рожденных матерями, которым вводилась трехвалентная иммуноадьювантная вакцина (в группе плацебо — у 94,3%; $p > 0,05$). Суммарная оценка по шкале Апгар — 4–6 баллов, восстанавливающаяся к 5-й минуте до 8–9 баллов, наблюдалась у 12,5% новорожденных 1-й группы и у 8,6% — 2-й. Среди всех детей стойких нарушений состояния здоровья, обуславливающих необходимость в специализированном медицинском наблюдении, не зафиксировано.

Вскармливание новорожденных 1-й группы в 95,8% случаев было грудным. Через 3 мес этот показатель был несколько ниже (85,4%), тем не менее большинство женщин сохраняли лактацию. Через 6 мес после родов приверженность преимущественно естественному вскармливанию сохранялась у 72,9% матерей. В сравнительном аспекте в группе плацебо число женщин, вскармливающих детей грудным молоком, в 3 и 6 мес составляло 88,6 и 60% соответственно ($p > 0,05$).

Следовательно, дети, рожденные женщинами, привитыми во время беременности трехвалентной иммуноадьювантной вакциной, не отличались по характеру вскармливания от сверстников сравнимой группы.

При изучении основных антропометрических данных детей первого полугодия жизни, родившихся у матерей 1-й клинической группы, выявлены показатели, соответствующие 25, 50 и 75-му перцентильным коридорам как в периоде новорожденности, так и в последующие сроки наблюдения (табл. 2).

Рост (длина тела) у новорожденных 1-й (51,11±0,82 см) и 2-й (51,57±0,84 см) групп отражал средние возрастные колебания. В 1-е сутки жизни массоростовой индекс Кетле в 1-й группе составил 63,8±1,22 (во 2-й — 67,1±1,03), что характеризует биологическую пропорциональность. В последующем показатели массы тела и роста детей в 3 и 6 мес приближались к значениям таких же параметров у младенцев, рожденных матерями 2-й группы наблюдения ($p > 0,05$).

Результаты измерения окружности головки и грудной клетки у детей 2-й группы также соответствовали 25, 50 и 75-му перцентильным коридорам и по значениям были сопоставимы с аналогичными параметрами младенцев из группы плацебо (см. табл. 2).

Оценка гармоничности физического развития показала, что во все периоды обследования наибольшее число детей имело среднее гармоничное развитие: 76% — новорожденные; 71% — в 3 мес жизни; 70% — в 6 мес жизни ($p > 0,05$). Случаев дисгармоничного физического развития среди описываемых детей зарегистрировано не было. Выявленные показатели были сопоставимы с данными, полученными у младенцев из группы плацебо.

Результаты психометрии показали соответствие критериев нервно-психического и моторного развития заявленному возрасту у 40 (83,3%) детей. Регистрируемыми нарушениями являлись негрубые двигательные расстройства (14,6% — в 3- и 6-месячном возрасте), нарушения мышечного тонуса (6,3% — на 1-м и 3-м месяцах жизни), нарушения зрительно-слухового сосредоточения (2,1% — на 3-м месяце жизни). В целом нервно-психическое развитие детей первых 6 мес жизни, рожденных матерями, привитыми во время беременности трехвалентной иммуноадьювантной вакциной, не отличалось от такового у младенцев группы женщин, получивших буферно-солевой раствор (плацебо).

Общая инфекционная респираторная заболеваемость детей основной (1-й) группы за первые 6 мес жизни была достоверно ниже (14,6%), чем среди младенцев из группы плацебо (22,9%; $p < 0,05$). Случаев гриппа среди матерей и их детей (1-й и 2-й групп) не зарегистрировано.

Введение иммуноадьювантной вакцины против гриппа у беременных сопровождалось продукцией специфических антител к штаммам вируса в значениях, соответствующих критериям СРМР. Важно отметить, что даже спустя 6 мес после родов у женщин антитела в защитных значениях ($\geq 1:40$) ко всем трем штаммам вируса гриппа регистрировались в 72%, т.е. даже спустя 7–9 мес после иммунизации у них сохраняется высокий уровень протективных антител. У новорожденных защитный уровень антител ко всем штаммам вируса гриппа ($\geq 1:40$) обнаружен в среднем в 56,1% случаев. Принимая во внимание то, что у детей раннего возраста значения антител $\geq 1:20$ также могут оказывать профилактический эффект, можно установить, что 76,9% число новорожденных трансплacentарно получают специфические антитела к штаммам вируса гриппа в «условно» защитных значениях. Сравнимая данные литературы по сохранению уровней антител ($\geq 1:20$) в течение 6 мес у 14,3% младенцев, родившихся у матерей, привитых инактивированными вакцинами против гриппа [13], с полученными результатами — у 25,6%

Таблица 2. Физическое развитие детей, родившихся от вакцинированных матерей (M±m)

Показатель	Дети, рожденные матерями 1-й группы (n=48)			Дети, рожденные матерями 2-й группы (n=35)		
	0	3	6	0	3	6
Возраст, мес						
Масса тела, г	3277,5±253,9	5699,6±174,6	7401,6±133,7	3476,88±146,2	5891,8±162,3	7488,7±126,3
Длина тела, см	51,11±0,82	59,72±1,28	67,01±1,78	51,57±0,84	60,60±1,31	66,30±1,20
Окружность головы, см	34,79±0,52	39,68±0,74	43,55±0,83	34,17±0,21	39,70±0,82	43,10±0,94
Окружность груди, см	33,52±0,42	39,46±1,69	44,17±1,37	33,97±0,87	39,70±1,47	43,92±1,05

Примечание. Различие показателей между группами по всем значениям недостоверно ($p>0,05$).

детей, можно отметить, что трансплацентарные антитела у привитых иммуноадыювантной вакциной беременных сохраняются в более высоких значениях.

Таким образом, поиск и разработка современных вакцин против гриппа требуют пристального внимания к оценке их безопасности и иммуногенности, а при применении у беременных — к оценке их влияния на течение беременности, развитие плодов и новорожденных.

Исследование показало, что вакцинация инактивированным иммуноадыювантным препаратом Гриппол плюс во II и III триместрах беременности не сопровождается необычными явлениями, ухудшением клинического течения беременности. Выявленные местные реакции в поствакцинальном периоде были слабо выражены, не ухудшали самочувствия, состояния беременных. Общие реакции в виде головокружения, миалгии, утомляемости, боли в животе встречались с одинаковой частотой в обеих группах, что характеризовало физиологическое течение беременности.

Динамика показателей биохимического анализа, гормонального статуса, маркеров фетоплацентарного комплекса в наблюдаемых группах соответствовала таковой при физиологическом течении беременности. У детей, рожденных матерями, вакцинированными во время беременности препаратом Гриппол плюс, как во внутриутробном, так и внеутробном периодах не выявлялись признаки, отражающие негативное влияние проведенной вакцинации у беременных. Показатели физического и нервно-психического развития детей в первом полугодии жизни имели значения, сопоставимые с критериями соматического здоровья младенцев группы плацебо.

Доказаны иммуногенность вакцины у беременных и специфическая защита от гриппа детей в течение 6 мес жизни.

ВЫВОДЫ

1. Вакцинация инактивированным иммуноадыювантным препаратом Гриппол плюс во II и III триместрах беременности не сопровождается необычными явлениями, ухудшением течения беременности.

2. Основные биохимические показатели, гормональный статус, маркеры фетоплацентарного комплекса, иммуноглобулины А, М, G, E в обследованных группах беременных соответствовали таковым при физиологическом течении беременности; не выявлено отрицательного влияния вакцинации на развитие плода.

3. Показатели физического и нервно-психического развития детей у матерей, вакцинированных во II и III триместрах беременности, были сопоставимы с критериями здоровья младенцев группы плацебо.

4. Дети, чьи матери во время беременности были привиты трехвалентной субъединичной иммуноадыювантной вакциной, имели меньший в 1,8 раза показатель респираторной инфекционной заболеваемости по сравнению с группой плацебо.

5. Поствакцинальные антитела в протективных значениях в более чем 72% случаев у беременных сохраняются до родов и после них минимум в течение 7—9 мес, обеспечивая при этом их защиту от гриппа, а также защиту младенцев на первом полугодии жизни за счет передачи трансплацентарных антител.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Martin CM, Kunin CM, Gottlieb LS, Barnes MW, Liu C, Finland M. Asian Influenza A in Boston. 1957-1958: I. Observations in Thirty-Two Influenza-Associated Fatal Cases. A.M.A. *Arch Intern Med.* 1959;103:4:515-531.
doi: 10.1001/archinte.1959.00270040001001.
- Freeman DW, Barno A. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1959;78:1172-1175.
doi: 10.1097/00006254-196004000-00013.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalisations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1). Greece 2009 May — February 2010. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2010;59:22:682-686.
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, Omer SB, Shahid NS, Breiman RF, Steinhoff MC. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *New Engl J Med.* 2008;359:15:1555-1564.
doi: 10.1056/nejmoa0708630.
- Fuhrman C, Bonmarin I, Paty AC, Duport N, Chiron E, Lucas E, Bitar D, Mailles A, Herida M, Vaux S, Levi-Bruhl D. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July — 15 November 2009. *Euro Surveillance.* 2010;15:2:133-138.
- Pebody RG, McLean E, Zhao H, Cleary P, Bracebridge S, Foster K, Charlett A, Hardeid P, Waight P, Ellis J, Bermingham A, Zambon M, Evans B, Salmon R, McMenamin J, Smyth B,

- Catchpole M, Watson JM. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill*. 2010;15:20:1333-1340.
7. Siston AM, Sonja Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, Louie J, Doyle TJ, Crockett M, Lynfield R, Moore Z, Wiedeman C, Anand M, Tabony L, Nielsen CF, Waller K, Page S, Thompson JM, Avery C, Springs CB, Jones T, Williams JL, Newsome K, Finelli L, Jamieson DJ. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *J Am Med Assoc*. 2010;303:15:1517-1525. doi: 10.1001/jama.2010.479.
 8. The ANZIC Influenza Investigators and Australasian Maternity Outcomes Surveillance System. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *Br Med J*. 2010;340:1279-1284. doi: 10.1136/bmj.c1279.
 9. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, Williams JA, Swerdlow DL, Biggerstaff MS, Lindstrom S, Louie JK, Christ CM, Bohm SR, Fonseca VP, Ritger KA, Kuhles DJ, Eggers P, Bruce H, Davidson HA, Lutterloh E, Harris ML, Burke C, Cocoros N, Finelli L, MacFarlane KF, Shu B, Olsen SJ. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009;374:9688:451-458. doi: 10.1016/s0084-3954(09)79661-7.
 10. Ortiz JR, Englund JA, Neuzil KM. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: A review of the evidence to inform policy decisions. *Vaccine*. 2011;29:27:4439-4452. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.04.048.
 11. Glezen WP, Taber HL, Frank LA, Gruber CW, Piedra AP. Influenza virus infections in infants. *Pediatric Infect Dis J*. 1997;16:11:1065-1068. doi: 10.1097/00006454-199711000-00012.
 12. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women: ECDC Technical report. Stockholm: ECDC 2012; 68 p. ISBN 978-92-9193-386-0. doi: 10.2900/62519.
 13. Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis*. 1979;140:2:141-146. doi: 10.1093/infdis/140.2.141.