

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 618.3–06:616.921.5]-084:615.371

Максакова В.Л.¹, Коншина О.С.¹, Ерофеева М.К.¹, Токин И.И.^{1,2}

ПРОБЛЕМЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА У БЕРЕМЕННЫХ

¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт гриппа» Минздрава России, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 15/17; ²ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, 195067, Россия, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Беременные составляют группу высокого риска по неблагоприятному течению респираторных инфекций, среди которых грипп является лидирующим заболеванием, часто заканчивающимся трагично для беременной и ее будущего ребенка. Из-за непропорционально высокой заболеваемости, смертности и неблагоприятных исходов беременности после заражения вирусом гриппа беременные классифицируются как приоритетная группа для вакцинации. Иммунизация инактивированными гриппозными вакцинами является одной из самых важных стратегий предотвращения гриппозной инфекции и ее тяжелых осложнений, а также смягчения последствий эпидемии гриппа. Накоплено достаточное количество фактов, свидетельствующих, что вакцинация способствует снижению клинических проявлений гриппозной инфекции у беременных, а также дает положительный эффект на здоровье новорожденных за счет активного транспорта материнских антител. В обзоре приводятся данные о безопасности, высокой иммуногенности и клинической эффективности вакцинации против гриппа как для беременных, так и для младенцев.

Ключевые слова: грипп; заболеваемость; группы риска; беременные; новорожденные; вакцинопрофилактика.

Для цитирования: Максакова В.Л., Коншина О.С., Ерофеева М.К., Токин И.И. Проблемы вакцинопрофилактики гриппа у беременных. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2016; 21 (1): 14–21. DOI: 10.17816/EID40874

Maksakova V.L.¹, Konshina O.S.¹, Erofeeva M.K.¹, Tokin I.I.^{1,2}

PROBLEMS OF VACCINE PROPHYLAXIS OF INFLUENZA IN PREGNANT WOMEN

¹Research Institute of Influenza, 15/17, Prof. Popov str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 197376; ²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 191015

Pregnant women are at high risk for the adverse course of respiratory diseases, among which the influenza is the one of the leading infections, often finishing tragically for most pregnant and her offspring. Due to the disproportionately high morbidity, mortality and adverse outcomes of pregnancy after influenza virus infection, pregnant females are classified as a priority group for vaccination. Immunization with inactivated influenza vaccine is one of the most important strategy to prevent both of influenza infection, its severe complications, and mitigating of the effects of the epidemic of influenza. There was accumulated sufficient evidence demonstrating that the vaccine promotes the diminution of clinical manifestations of influenza infection in pregnant women, as well, has a positive effect on the health of the newborns due to the active transport of maternal antibodies. In the review there are presented data on the safety, high immunogenicity and clinical efficacy of vaccination against influenza as for pregnant women as well for infants.

Key words: Influenza, morbidity, risk groups, pregnant women, newborns, vaccine prophylaxis.

For citation: Maksakova V.L., Konshina O.S., Erofeeva M.K., Tokin I.I. Problems of vaccine prophylaxis of influenza in pregnant women. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(1): 14–21. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40874

For correspondence: Maksakova V.L., maksakova_v@mail.ru

Received 25.11.15

Заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) превышает суммарную заболеваемость всеми остальными инфекциями: в период эпидемии гриппа на их долю приходится 10–50% временной нетрудоспособности населения, а в остальное время года – более 80% всей инфекционной патологии, до 40% всех заболеваний взрослых и более 60% заболеваний детей [1]. В Соединенных Штатах Америки грипп и его осложнения являются причиной в среднем 36 тыс. смертей в год. Наиболее подвержены заболеваемости гриппом дети младшего

возраста, взрослые старше 65 лет и беременные. Несмотря на широкое распространение гриппа и ОРВИ, течение заболеваний у беременных, а также их влияние на беременность, роды, послеродовой период изучены недостаточно. У беременных чувствительность и восприимчивость ко многим инфекционным заболеваниям, включая грипп, повышены, особенно во вторую половину беременности. В последние десятилетия появляется все больше публикаций о более частой госпитализации беременных по сравнению с обычными женщинами в период пиковой заболеваемости гриппом. До 60% заболевших гриппом беременных в Канаде нуждались в госпитализации в связи с развитием у них различной тяжелой патологии органов дыхания [2, 3]. Необходимость госпитализации беременных в стационар составила от 4,3%

Для корреспонденции: Максакова Величка Лазарова, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: maksakova_v@mail.ru

(Ирландия) до 13% (США) от числа всех госпитализаций среди населения, связанных с гриппом [4–6]. Около 60% больных женщин нуждались в интенсивных лечебных мероприятиях [7, 8]. Наименее часто беременные госпитализировались во II или III триместре беременности, до 51% из них имели различные отягощающие фоновые состояния [9]. Большинство смертельных случаев наблюдается в III гестации как наиболее критичном периоде беременности для женщины в плане трудно предсказуемого исхода гриппа [10]. Особенно уязвимыми являются беременные с хроническими заболеваниями [11].

Во время сезонных эпидемий и пандемий гриппа беременность увеличивает риск заболевания и осложнений гриппа по сравнению с таковым у здоровых женщин. При пандемиях число инфицированных и смертность значительно превышают аналогичные показатели при сезонных эпидемиях [12]. Летальность среди беременных, находящихся на разных сроках беременности в период пандемии гриппа 1957 г., вызванной вирусом гриппа А (H2N2), достигала 50% [13]. Во время пандемии гриппа 2009 г. материнская смертность в Российской Федерации от гриппа и его осложнений составила 15,8%. По данным ряда авторов [14,15], частота летальных исходов от гриппа, осложненного пневмонией, у матерей составляла 2,5%, а перинатальные потери – 8,3%.

В ряде работ [16, 17] продемонстрировано, что беременные составляют особую группу риска по заболеваемости гриппом А (H1N1)pdm как в сезон его появления, так и в следующий сезон. В популяции взрослых людей показатели заболеваемости и смертности были наивысшими среди беременных. В качестве осложнения у них чаще всего регистрировали пневмонию, острую респираторную недостаточность и неблагоприятные исходы беременности (повышенный риск мертворожденности, преждевременные роды, смерть), тяжесть заболевания гриппом возрастала с увеличением срока гестации. Повышенному риску осложнений от гриппа у беременных способствуют физиологические изменения, в том числе иммунологические (ослабление клеточно-опосредованных иммунных ответов, селективного подавления Т-хелперов 1–клеточный иммунитет, в то время как адаптивный гуморальный иммунитет остается неповрежденным), увеличение сердечного выброса, потребления кислорода и дыхательного объема.

Важно иметь в виду, что грипп и другие ОРВИ не являются локальными заболеваниями, поражающими только респираторный тракт, а обладают политропизмом [18]. Помимо дыхательных путей, вирусы гриппа имеют выраженный тропизм к нервной и сердечно-сосудистой системам. Нейротропные свойства вирусов гриппа, особо прояв-

ляющиеся у пандемических вирусов, представляют особую опасность при массовом распространении инфекции среди невакцинированных людей. Установлена связь между гриппом у беременных и частотой опухолей мозга или нейробластом у детей [19]. Под влиянием респираторной вирусной инфекции резко понижается общая сопротивляемость организма за счет нарушения функции иммунной системы. Общая иммуносупрессия у беременных связана с некоторыми гормонами, в том числе прогестероном, изменением метаболизма и др., однако беременность при этом не вызывает существенных изменений в гуморальном иммунитете, что делает его важным в профилактике и защите от инфекций в этот период [20–23]. Эволюционно-приспособительные механизмы, позволяющие вынашивать аллогенный плод, обусловлены взаимодействием между иммунной системой матери, плацентой и гуморальными факторами, включая антитела, медиаторы межклеточного взаимодействия, белки и гормоны. Многие исследователи указывают на роль гриппозной инфекции в возникновении самопроизвольных абортов, преждевременных родов, антенатальной смерти плода, осложнений в родах, послеродовом периоде. Накоплено большое количество данных о влиянии вирусных заболеваний матери на внутриутробное развитие плода. Показано, что дети, рожденные от матерей, которые перенесли грипп или ОРВИ во время беременности, более вероятно будут иметь врожденные аномалии [24].

Из-за непропорционально высокой заболеваемости, смертности и неблагоприятных исходов беременности после заражения вирусом гриппа женщины классифицируются как приоритетная группа для вакцинации. Иммунизация инактивированными гриппозными вакцинами (ИГВ) является одной из самых важных стратегий предотвращения гриппозной инфекции и его тяжелых осложнений, а также смягчения последствий эпидемии гриппа. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), представила группы лиц, которым вакцинация против гриппа показана в первую очередь [25]. В одну из групп вошли беременные. Появление данной рекомендации вызвано не только потенциальным риском серьезного течения гриппа во время беременности, но и необходимостью защитить от гриппа детей во время наиболее опасного для них периода – первых месяцев жизни. В 2004 г. ВОЗ и Центр по контролю и профилактике заболеваний в Атланта рекомендовали прививки против гриппа всем беременным независимо от срока беременности.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ и Министерства здравоохранения РФ в России вакцинацию против гриппа беременным рекомендуется проводить во II и III триместрах беременности в осенне-зимний период.

Рекомендации по вакцинации против гриппа беременных были опубликованы в сезон 2012/2013 гг. в 23 государствах – членах Европейского Союза, 13 стран рекомендовали вакцинацию в любом триместре и 10 стран – во II или III триместре [26].

Согласно данным ВОЗ и Центра по контролю и профилактике заболеваний в Атланте (США) [6]: 1) вакцинация миллионов беременных на различных сроках беременности не выявила побочных явлений ни для беременных женщин, ни для их детей; 2) вакцинация показана на всех сроках беременности; 3) вакцинация беременных осуществляется только инъекционными вакцинами; 4) женщины в послеродовом периоде могут быть вакцинированы любым типом вакцин в любой период грудного вскармливания (период лактации).

Единственными вакцинами, которые прямо рекомендованы, в том числе и во время беременности, в США являются дифтерийно-столбнячная (АДС-М) и гриппозная вакцины.

В России для вакцинации рекомендовано применять только ИГВ, не содержащие консерванты и разрешенные на территории России. Риск повреждения плода живой вакциной вероятен чисто теоретически, однако, что бы ни случилось во время беременности, все негативные проявления (независимо от наличия связи с вакцинацией) общественным мнением будут неизбежно отнесены на счет вакцины. Беременность является противопоказанием к введению любых живых вирусных вакцин, за исключением тех случаев, когда риск последствий инфекций многократно превышает риск осложнений от прививки. Материнская вакцинация против гриппа защищает детей от гриппоподобных заболеваний в течение первых 6 мес жизни на 63%. Имеются данные, что дети, рожденные женщинами, вакцинированными во время беременности против гриппа, за первые 6 мес жизни имеют в 1,4–1,8 раза меньшую частоту респираторной инфекционной заболеваемости негриппозной этиологии [27–29].

Имеется большое количество публикаций, в которых приводятся данные о безопасности, безвредности и хорошей иммуногенности вакцины против гриппа для беременных. Обзорная статья W. Alexander и С.А. Blish [30] посвящена анализу иммуногенности и эффективности вакцины против гриппа во время беременности, ориентируясь как на гуморальный, так и на клеточный иммунитет. Существуют убедительные доказательства, что иммунный ответ у беременных после вакцинации ИГВ сопоставим с иммунным ответом после вакцинации здоровых взрослых. При трансплацентарной передаче защитных антител младенцам происходит формирование пассивного трансплацентарного иммунитета у плода, который обеспечивает специфическую защиту от гриппа

ребенка в течение первых 3–6 мес жизни. Титры антител в крови матери и в крови, взятой из пуповины, были эквивалентны. В некоторых случаях, особенно после вакцинации моновалентной А (H1N1)pdm-вакциной, титры антител в крови, взятой из пуповины, были выше, чем в крови матери. Иммуногенность вакцин против гриппа во время беременности коррелирует с клинической эффективностью. Вакцина способствует снижению клинических проявлений гриппозной инфекции у беременных. Кроме того, вакцинация беременных дает положительный эффект на здоровье новорожденных за счет активного транспорта материнских антител. В целом приводятся данные о высокой иммуногенности и клинической эффективности вакцинации против гриппа как для беременных женщин, так и для младенцев.

Безвредность и эффективность вакцинации против гриппа трехвалентной инактивированной вакциной (ТИВ) показана в обзоре польских авторов [31]. Отсутствие вредного воздействия ТИВ на беременных и новорожденных было продемонстрировано в нескольких исследованиях: сообщений о повышенном риске спонтанных аборт, преждевременных родах, низкой массе тела при рождении, врожденных пороках развития, кесаревом сечении, не поступало. Эффективность вакцинации против гриппа выражалась в снижении частоты и тяжести заболевания как у привитых матерей, так и у их детей. Показано снижение не только риска развития гриппа среди матерей, которые были привиты во время беременности, но и лабораторно-подтвержденных случаев гриппа и госпитализации из-за гриппа и его осложнений среди новорожденных и младенцев, рожденных вакцинированными матерями. В настоящее время ИГВ не лицензированы для вакцинации детей в возрасте до 6 мес. Поэтому нужна особая стратегия для защиты маленьких детей от этой инфекции в начале жизни. В первую очередь необходимо уменьшить число уязвимых лиц в окружении младенцев. Также новорожденные и младенцы имеют непосредственную защиту от гриппа антителами материнского происхождения трансплацентарно или через грудное молоко. Продолжительность пассивно приобретенных антител зависит от начальной концентрации в крови и, как правило, составляет менее 6 мес.

Многие исследователи изучали эффективность вакцинации при беременности. Группой ученых под руководством профессора педиатрии Йельской школы медицины доктора медицины Мариетты Васкез [32] была проведена работа по изучению эффективности вакцинации беременных для предупреждения в последующем госпитализации их младенцев. С 2000 по 2009 г. в периоды сезонного подъема заболеваемости гриппом были проа-

нализированы истории болезни более 350 матерей с детьми от 0 до 12 мес, которые были госпитализированы в больницу Yale-New Haven. 157 младенцев были госпитализированы с диагнозом гриппа, 230 младенцев были гриппнегативны. Для определения факторов риска гриппа, наличия или отсутствия вакцинации против гриппа матерей во время беременности проводили опрос родителей и изучали медицинские записи как детей, так и их матерей. На основании анализа был сделан вывод о том, что «вакцинация женщины во время беременности на 80% эффективна в предотвращении госпитализации ее ребенка с диагнозом гриппа на протяжении 1-го года жизни и на 89% эффективна в предотвращении госпитализации ребенка с гриппом в первые 6 мес жизни». «Эти результаты – не только положительный вклад в дело охраны здоровья чувствительных к инфекциям новорожденных. Такая вакцинация может быть очень эффективна по стоимости, так как одной прививкой прививаются два человека. Результаты работы могут также помочь всему здравоохранению, помочь в осведомлении населения о важности вакцинации от гриппа во время беременности и даже помочь людям переступить внутренние барьеры перед вакцинацией».

Вакцинация против гриппа женщин во время беременности и в послеродовом периоде может быть рассмотрена как способ защиты от гриппа не только матери, но также плода и новорожденного ребенка. Вакцинация беременных от гриппа не только защищает мать от болезни, но и приносит пользу плоду. У привитых матерей значительно снижается риск преждевременных родов и рождения доношенного ребенка с низкой массой тела, их дети реже не доживают до родов или гибнут во время них. К такому выводу пришла группа канадских ученых, изучая статистику рождений, произошедших в провинции Онтарио в период эпидемии гриппа А (H1N1)pdm в 2009–2010 гг. [33]. Были проанализированы более 55 500 историй беременности и родов в провинции Онтарио с ноября 2009 г. по апрель 2010 г., при этом против гриппа были вакцинированы 42% беременных. Сравнительный анализ показал, что среди получивших прививку вероятность рождения мертвого ребенка снизилась на одну треть (34%), на 28% – вероятность родов на сроке до 32 нед и на 19% – вероятность рождения ребенка массой, не соответствующей его гестационному возрасту. Также не наблюдалось никаких отрицательных последствий вакцинации для здоровья матери и ребенка в перинатальном периоде. Авторы подчеркивают, что были удивлены убедительностью и несомненностью преимуществ, которые получают матери и дети от вакцинации, для них самих подобные результаты оказались неожиданными. В то же время

авторы работы считают, что исследования в этой области должны быть продолжены.

М. Mc Millan и соавт. [34] представили результаты обзора, посвященного исследованию как эффективности, так и безопасности вакцин против гриппа для беременных, плода и младенца на всех сроках беременности. Результаты анализа показали, что материнская вакцинация против гриппа не связана с повышенным риском гибели плода, самопроизвольного аборта или врожденных пороков развития. Авторы, однако, считают, что полностью исключить возможные негативные последствия нельзя из-за статистических погрешностей и клинико-методологической неоднородности исследований. Приоритетом для обеспечения более точных оценок, особенно для спонтанного аборта, и врожденных пороков развития, должны стать дальнейшие исследования женщин, вакцинированных в течение I триместра.

Для определения влияния вакцинации беременных на последующую заболеваемость гриппом младенцев младше 6 мес на протяжении 9 сезонов с ноября по апрель в трех округах США обследовали 1510 госпитализированных с диагнозом гриппа детей. Случаев лабораторно подтвержденного гриппа среди детей, рожденных от вакцинированных матерей, было на 45–48% меньше, чем среди младенцев невакцинированных матерей [35].

Несмотря на убедительные свидетельства многих авторов о безопасности и потенциальной эффективности вакцинации против гриппа как средства сокращения материнской и эмбриональной заболеваемости, количество привитых против гриппа беременных остается ниже 10% [36–38]. По мнению эксперта ВОЗ, главного научного сотрудника Научного центра здоровья детей проф. В. Таточенко, проблема вакцинации беременных носит в основном морально-этический, но никак не медицинский характер. Примерно у 1,5–2% женщин дети рождаются с врожденными пороками. И невозможно будет доказать матери, что этот дефект никак не связан со сделанной ей прививкой.

Был проведен анализ охвата противогриппозными прививками во время беременности, недавно родивших, из 2–8 районов – Джорджия и Род-Айленд [39]. Обобщенные результаты показали, что в Джорджии доля охвата в 2006 г. по сравнению с 2004 г. увеличилась с 10,4 до 15,5%, а в Род-Айленде – с 21,9 до 33,4%, а в 2007 г. – до 47,7%. Увеличение процента охвата частично может быть связано как с изменениями рекомендаций по иммунизации в 2004 г., когда Консультативным комитетом по иммунизации в США были рекомендованы прививки против гриппа ТИВ (TIV) независимо от срока беременности, в течение любого триместра, так и с появлением большего числа сообщений в СМИ о необходимости

вакцинации групп высокого риска [40, 41]. Такие меры способствуют повышению осведомленности среди беременных женщин и курирующих их врачей и как следствие приводят к увеличению охвата прививками [42]. Вклад в низкий уровень вакцинации во время беременности вносит нехватка знаний и уверенности в безопасности и эффективности вакцины против гриппа как среди беременных, так и среди акушеров-гинекологов. Наиболее распространенными причинами отсутствия вакцинации были заявления: «Мой врач ничего не упоминал о вакцинации во время беременности». «Обычно я не получаю вакцины от гриппа».

Проведенные в последние годы отечественными учеными исследования обосновывают и расширяют показания для вакцинации беременных современными полимерсубъединичными препаратами. Доказано, что беременность не является фактором, ограничивающим формирование полноценного поствакцинального иммунитета [43].

Во время сезонных эпидемий гриппа, предыдущих пандемий, а также во время пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1)pdm, беременность являлась фактором повышенного риска серьезных осложнений от гриппа, в том числе смерти. Инактивированную вакцину можно безопасно и эффективно вводить в любом триместре беременности. Ни одно исследование на сегодняшний день не продемонстрировало повышенного риска осложнений у матери и плода, неблагоприятных исходов, связанных с ИГВ. Нет научных доказательств того, что вакцины, содержащие тиомерсал, являются причиной неблагоприятных событий среди детей, рожденных женщинами, получавшими вакцину против гриппа во время беременности. Уровень тяжелых состояний и летальных исходов среди беременных с осложнениями гриппа гораздо выше, чем среди остальных взрослых, поэтому, учитывая доказанную эффективность и общую безопасность вакцины против гриппа, все женщины должны рассматривать прививку как средство предотвращения осложнений как у себя, так и у новорожденного. В принятии женщиной решения о вакцинации ключевую роль должен играть медицинский персонал «Врачи должны говорить с пациентами о рисках и выгоде, помочь им уменьшить безосновательные страхи» [44].

Низкий уровень вакцинации против гриппа, к сожалению, может быть связан с такими факторами, как отсутствие рекомендации врачей; недоступность вакцины в акушерско-гинекологических клиниках; недостаточные знания о гриппе и его осложнениях у беременных; недостаточные знания о безопасности и эффективности вакцинации против гриппа беременных среди медицинского персонала; недостаточная осведомленность о рекомендациях по вакцинации против гриппа

беременных; существующее убеждение среди пациенток, что грипп является недостаточно серьезным заболеванием; ошибочное мнение, что вакцинация против гриппа может привести к развитию гриппозной инфекции, а также отсутствие компенсации страховщиками в случае возникновения гриппозной инфекции у вакцинированных против гриппа. Результаты исследований обнаруживают недостаточно знаний среди медицинского персонала о гриппе и вакцинации во время беременности: 40% опрошенных врачей и медсестер, которые имеют дело с беременными, не знают, что эта категория женщин относится к группе высокого риска осложнений и тяжелого течения гриппа. Только 65% сотрудников были осведомлены о рекомендациях в отношении прививки гриппа для этой группы пациентов. На протяжении 2 лет оценивали результаты реализации дополнительных мероприятий и активных вмешательств, направленных на увеличение уровня охвата прививками против гриппа женщин, таких как обучение и образование медицинского персонала, своевременные поставки вакцин, более активные рекомендации вакцинации против гриппа беременным врачами. В результате проведенных мероприятий уровень вакцинации беременных увеличился с < 1 до 37%. Постоянные напоминания, разъяснения и рекомендации были наиболее важной мерой для повышения уровня иммунизации. Эти меры должны быть реализованы на национальном уровне во всех клиниках пренатальной помощи [45].

ВОЗ поощряет инициативы по увеличению информированности медработников и общественности в отношении гриппа и вакцинации против гриппа, включая определение национальных задач программ иммунизации. Национальным органам рекомендуется применять стратегии коммуникации, нацеленные на изменение поведения людей, чтобы они более положительно относились к вакцинации в целях защиты как самих себя, так и окружающих. Особое внимание при проведении таких стратегий следует уделять работникам здравоохранения, так как они оказывают значительное влияние на поведение общества в целом. В кампаниях вакцинации должны предусматриваться меры по мобилизации работников здравоохранения, так как опыт показал, что они имеют решающее значение в повышении уровня приемлемости вакцинации против гриппа среди лиц, подвергающихся риску тяжелого течения этой инфекции.

С целью оценки охвата прививками против гриппа беременных, был проведен детальный анализ литературы [46]. В обзор были включены 45 научно-исследовательских работ. В 21 исследовании оценивали охват вакцинацией против сезонного гриппа, 13 исследований оценивали охват во время пандемии гриппа А (H1N1)pdm и 11 – охват

прививками как во время сезонного гриппа, так и во время пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1)pdm. Охват вакцинации варьировал от 1,7 до 88,4% для сезонного гриппа и от 6,2 до 85,7% для А (H1N1)-пандемического гриппа. Многие беременные не знали, что они входят в группу высокого риска по гриппу и его осложнениям во время беременности. Они также были более склонны недооценивать угрозу гриппа для себя и своего плода. Кроме того, они имели значительные опасения по поводу безопасности и эффективности вакцины против гриппа во время беременности. Негативные публикации в СМИ способствовали восприятию, что вакцинация против гриппа во время беременности рискованна и может привести к неблагоприятным исходам беременности.

С целью увеличения охвата противогриппозными прививками беременных необходимо проводить разъяснительную и образовательную работу, давать объективную оценку соотношения между риском и благоприятными результатами вакцинации против гриппа во время беременности, на всех ее стадиях. Мероприятия по улучшению охвата прививками против гриппа среди беременных должны быть реализованы на национальном уровне во всех клиниках пренатального ухода. При этом следует иметь в виду связанную с заболеванием гриппом высокую степень риска для матери и, следовательно, плода и в то же время низкий (насколько это известно в настоящее время) потенциальный риск для матери и плода, связанный с введением ИГВ. Сведения о безвредности, безопасности, хорошей переносимости, об отсутствии отрицательного влияния на течение беременности и положительном влиянии на здоровье матери и плода должны быть доступны для более широких масс населения.

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что большинство исследователей едины во мнении:

1. Беременные составляют особую группу риска по заболеваемости гриппом.
2. Грипп опасен как для матери, так и для плода и младенца.
3. Вакцинация против гриппа беременных является наиболее стратегически оправданным способом защиты от гриппа не только матери, но также плода и новорожденного ребенка.
4. Вакцинация инактивированными гриппозными вакцинами безопасна, безвредна и эффективна как для матери, так и для будущего ребенка.
5. Вакцинацию против гриппа можно и нужно рассматривать как средство предотвращения осложнений как у беременной, так и у новорожденного.

Темпы иммунизации беременных остаются неоптимальными в данной популяции пациентов.

Существует явная потребность в выработке стратегии для оптимизации вакцинации против гриппа среди беременных [38].

ЛИТЕРАТУРА

1. Афиногенова В.П., Кытько О. В. Грипп и беременность. *Лечащий врач*. 2010; (11): 9–11.
2. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F., Simonsen L., Griffin M.R. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (11): 1094–102.
3. Schanzer D.L., Langley J.M., Tam T.W.S. Influenza-attributed hospitalisation rates among pregnant women in Canada 1994–2000. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 29 (8): 622–9.
4. ECDC Scientific Advice on Seasonal Influenza Vaccination of Children and Pregnant Women: ECDC Technical Report / European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2012: 68.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalisations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) – Greece, May 2009–February 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010; 59 (22): 682–6.
6. CDC. *Guidelines for Vaccinating Pregnant Women: from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. Centers for Disease Control and Prevention; 2007. [cited 2011 May 9]. – Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#5>
7. Fuhrman C., Bonmarin I., Paty A.C. et al. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A (H1N1) cases in France, July – 15 November 2009. Surveillance and outbreak reports. *Euro Surveill.* 2010; 15 (2): 133–8.
8. van't Klooster T.M., Wielders C.C., Donker T. et al. Surveillance of Hospitalisations for 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the Netherlands, 5 June – 31 December 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15 (2): pii=19461.
9. Hewagama S., Walker S.P., Stuart R.L., Gordon C., Johnson P.D., Friedman N.D. et al. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 686–90.
10. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A. et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *J.A.M.A.* 2010; 303: 1517–25.
11. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., Лютая З.А., Кутбудинова М.Х. Анализ ante и постнатального развития детей на фоне вакцинации беременных против гриппа. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013; 2 (2): 30–4.
12. Киселев О.И., Покровский В.И. *Грипп при беременности: сочетание функциональной и инфекционной иммуносупрессии*. СПб.: Принт; 2012.
13. Harris J.W. Influenza occurring in pregnant women. *J.A.M.A.* 1919; 14: 978–80.
14. Белокриницкая Т.Е., Трубицина А.Ю., Мурикова Е.А. Грипп А/Н1N1, осложненный пневмониями, у беременных: течение беременности, исходы для матери и плода. В кн.: *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Итоги эпидемии гриппа А/Н1N1»*. Челябинск; 2011: 7–9.
15. Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П., Кусельман А.И., Киселев О.И., Ерофеева М.К. и др. *Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические (методические) рекомендации*. М.; 2015.
16. Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В., Малышев Н.А., Базарова М.В., Сербян А.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1)pdm09 у беременных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2014; (1): 66–73.
17. Ритова В.В. *Роль вирусов в перинатальной и постнатальной патологии человека*. М.: Медицина; 1976.
18. Киселев О.И. *Геном пандемического вируса А/Н1N1v-2009*. СПб.; М.: ИК «Димитрейд График Групп®»; 2011: 163.
19. Костинов М.П., Кытько О.В., Афиногенова В.П. Вакцинация беременных против гриппа препаратом Агриппал S1. *Эф-*

- фективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010; 4: 50–3.
20. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: A unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63: 425–33.
21. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet.* 2009; 374: 429–30.
22. Lapinsky S.E. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit. Care Med.* 2010; 38: e52–7.
23. Yawn D.H., Pyeatt J.C., Joseph J.M. et al. Transplacental transfer of influenza virus. *J.A.M.A.* 1971; 216: 1022–3.
24. Kay A.W., Bayless N.L., Fukuyama J., Aziz N., Dekker C.L., Mackey S. et al. Pregnancy does not attenuate the antibody or plasmablast response to inactivated influenza vaccine. *J. Infect. Dis.* 2015; 212 (6): 861–70.
25. Wkly Epidemiol. Rec. 2005; 80 (33): 277–88. <http://www.who.int/entity/wer/2005/wer8033.pdf>
26. <http://www.euro.who.int/en/home>
27. Черданцев А.П. Эффективность иммуноадьювантных вакцин против гриппа у беременных и оценка их безопасности для плода и новорожденных: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2013.
28. Zaman K., Roy E., Arifeen S.E., Rahman M., Raqib R., Wilson E. et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1555–64.
29. England J.A., Walter E., Black S., Blatter M., Nyberg J., Ruben F.L., Decker M.D. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29 (2): 105–10.
30. Alexander W., Blish C.A. Immunogenicity and Clinical Efficacy of Influenza Vaccination in Pregnancy. *Front. Immunol.* 2015; 6: 289.
31. Nitsch-Osuch A., Woźniak Kosek A., Brydak L.B. Vaccination against influenza in pregnant women – safety and effectiveness. *Ginek. Pol.* 2013; 84 (1): 56–61.
32. Benowitz I., Esposito D.B., Gracey K.D., Shapiro E.D., Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51 (12): 1355–61.
33. Fell D.B., Sprague A.E., Ning Liu, Yaseen A.S. III, Shi-Wu Wen, Smith G., Walker M.C. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am. J. Publ. Hlth.* 2012; 102 (6): e33–40.
34. McMillan M., Porritt K., Kralik D., Costi L., Marshall H. Influenza vaccination during pregnancy: A systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine.* 2015; 33 (18): 2108–17.
35. Poehling K.A., Szilagyi P.G., Staat M.A., Snively B.M., Payne D.C., Bridges C.B. et al. New vaccine surveillance network. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (6, Suppl. 1): 141–8.
36. Silverman N.S., Greif A. Influenza vaccination during pregnancy. Patients' and physicians' attitudes. *J. Reprod. Med.* 2001; 46: 989–94.
37. Lu P., Bridges C.B., Euler G.L., Singleton J.A. Influenza vaccination of recommended adult populations, U.S., 1989–2005. *Vaccine.* 2008; 26: 1786–93.
38. Al-Safi Z.A., Shavell V.I., Gonik B. Vaccination in pregnancy. *Women's Hlth.* 2011; 7 (1): 109–19.
39. Receipt of influenza vaccine during pregnancy among women with live births—Georgia and Rhode Island, 2004–2007. *Morbidity Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 972–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745804>
40. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *Morbidity Mortal Wkly Rep.* 2008; 57 (No. RR-7).
41. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion number 305, November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104: 1125–6.
42. Brewer N.T., Hallman W.K. Subjective and objective risk as predictors of influenza vaccination during the vaccine shortage of 2004–2005. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 1379–86.
43. Костинов М.П., Ерофеева М.К., Харит С.М. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у разных контингентов. *Terra Medica.* 2011; 2: 7–11.
44. Pranita D.T., Kevin A., Carlos del Rio, Mark C. Steinhoff N.A. Halsey S.B.O. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201 (6): 547–52.
45. Ogburn T., Espey E.L., Contreras V., Arroyo P. Impact of clinic interventions on the rate of influenza vaccination in pregnant women. *J. Reprod. Med.* 2007; 52 (9): 753–6.
46. Yuen C.Y., Tarrant M. Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women – a systematic review. *Vaccine.* 2014; 32 (36): 4602–13.

REFERENCES

1. Afinogenova V.P., Kyt'ko O. V. Flu and pregnancy. *Lechashhiy vrach.* 2010; (11): 9–11. (in Russian)
2. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F., Simonsen L., Griffin M.R. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (11): 1094–102.
3. Schanzer D.L., Langley J.M., Tam T.W.S. Influenza-attributed hospitalisation rates among pregnant women in Canada 1994–2000. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 29 (8): 622–9.
4. ECDC Scientific Advice on Seasonal Influenza Vaccination of Children and Pregnant Women: ECDC Technical Report / European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm: ECDC; 2012: 68.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalisations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) – Greece, May 2009–February 2010. *Morbidity Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59 (22): 682–6.
6. CDC. Guidelines for Vaccinating Pregnant Women: from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention; 2007. [cited 2011 May 9]. – Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#5>
7. Fuhrman C., Bonmarin I., Paty A.C. et al. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A (H1N1) cases in France, July – 15 November 2009. Surveillance and outbreak reports. *Euro Surveill.* 2010; 15 (2): 133–8.
8. van't Klooster T.M., Wielders C.C., Donker T. et al. Surveillance of Hospitalisations for 2009 pandemic influenza A (H1N1) in the Netherlands, 5 June – 31 December 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15 (2): pii=19461.
9. Hewagama S., Walker S.P., Stuart R.L., Gordon C., Johnson P.D., Friedman N.D. et al. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 686–90.
10. Siston A.M., Rasmussen S.A., Honein M.A. et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *J.A.M.A.* 2010; 303: 1517–25.
11. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I., Lyutaya Z.A., Kutbutdinova M.H. *Analiz ante i postnatal'nogo razvitiya detey na fone vaktsinatsii beremennykh protiv grippa. [The analysis of ante and postnatal development of children vaccination of pregnant women against influenza]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2013; 2 (2): 30–4. (in Russian)
12. Kiselev O.I., Pokrovskiy V.I. *Influenza in Pregnancy: The Combination of Functional and Infectious Immunosuppression [Gripp pri beremennosti: sochetanie funktsional'noy i infektsionnoy immunosupressii].* St. Petersburg: Print; 2012. (in Russian)
13. Harris J.W. Influenza occurring in pregnant women. *J.A.M.A.* 1919; 14: 978–80.
14. Belokrinskaya T.E., Trubitsina A.Yu., Murikova E.A. Influenza a/H1N1 complicated by pneumonia in pregnant women: pregnancy outcomes for mother and fetus [Gripp A/H1N1, oslozhnennyy pnevmoniyami, u beremennykh: techenie beremennosti, iskhody dlya materi i ploda]. In: *Proceedings of the All-Russian Scientific-practical Conference "The Results of the Epidemic of Influenza A/H1N1"* [Materialy Vserossiyskoy nauchno-prak-

- ticheskoy konferentsii "Itogi jepidemii grippa A/H1N1"]*. Chelyabinsk; 2011: 7–9. (in Russian)
15. Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Kusel'man A.I., Kiselev O.I., Erofeeva M.K. et al. *Vaccination of Pregnant Women Against Influenza [Vaksinatsiya beremennykh protiv grippa]*. Federal'nye klinicheskie (metodicheskie) rekomendatsii [Federal clinical (methodological) recommendations]. Moscow; 2015. (in Russian)
16. Zapol'skikh A.M., Lytkina I.N., Mikheeva I.V., Malyshev N.A., Bazarova M.V., Serobyay A.G. Clinical and epidemiological characteristics of influenza A (H1N1)pdm09 in pregnancy. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014; (1): 66–73. (in Russian)
17. Ritova V.V. *The Role of Viruses in the Perinatal and Postnatal Pathology. [Rol' virusov v perinatal'noy i postnatal'noy patologii cheloveka]*. Moscow: Medicina; 1976.
18. Kiselev O.I. *The Genome of the Pandemic Virus A/H1N1v-2009. [Genom pandemicheskogo virusa A/H1N1v-2009]*. St. Petersburg; Moscow: IK "Dimitrejd Grafik Grupp®"; 2011: 163. (in Russian)
19. Kostinov M.P., Kyt'ko O.V., Afinogenova V.P. Vaccination of pregnant women against influenza the drug Agrippal S1 Agripal S1. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2010; 4: 50–3. (in Russian)
20. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: A unique complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2010; 63: 425–33.
21. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374: 429–30.
22. Lapinsky S.E. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit. Care Med.* 2010; 38: e52–7.
23. Yawn D.H., Pyeatt J.C., Joseph J.M. et al. Transplacental transfer of influenza virus. *J.A.M.A.* 1971; 216: 1022–3.
24. Kay A.W., Bayless N.L., Fukuyama J., Aziz N., Dekker C.L., Mackey S. et al. Pregnancy does not attenuate the antibody or plasmablast response to inactivated influenza vaccine. *J. Infect. Dis.* 2015; 212 (6): 861–70.
25. Wkly Epidemiol. Rec. 2005; 80 (33): 277–88. <http://www.who.int/entity/wer/2005/wer8033.pdf>
26. <http://www.euro.who.int/en/home>
27. Cherdantsev A.P. *Effective Immune Adjuvant Influenza Vaccines in Pregnant Women and the Evaluation of their Safety for the Fetus and Newborn [Effektivnost' immunoad'yuvantnykh vaktsin protiv grippa u beremennykh i otsenka ikh bezopasnosti dlya ploda i novorozhdennykh]*: Diss. Moscow; 2013. (in Russian)
28. Zaman K., Roy E., Arifeen S.E., Rahman M., Raqib R., Wilson E. et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (15): 1555–64.
29. England J.A., Walter E., Black S., Blatter M., Nyberg J., Ruben F.L., Decker M.D. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29 (2): 105–10.
30. Alexander W., Blish C.A. Immunogenicity and Clinical Efficacy of Influenza Vaccination in Pregnancy. *Front. Immunol.* 2015; 6: 289.
31. Nitsch-Osuch A, Woźniak Kosek A, Brydak L.B. Vaccination against influenza in pregnant women – safety and effectiveness. *Ginek. Pol.* 2013; 84 (1): 56–61.
32. Benowitz I., Esposito D.B., Gracey K.D., Shapiro E.D., Vazquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51 (12): 1355–61.
33. Fell D.B., Sprague A.E., Ning Liu, Yaseen A.S. III, Shi-Wu Wen, Smith G., Walker M.C. H1N1 influenza vaccination during pregnancy and fetal and neonatal outcomes. *Am. J. Publ. Hlth.* 2012; 102 (6): e33–40.
34. McMillan M., Porritt K., Kralik D., Costi L., Marshall H. Influenza vaccination during pregnancy: A systematic review of fetal death, spontaneous abortion, and congenital malformation safety outcomes. *Vaccine*. 2015; 33 (18): 2108–17.
35. Poehling K.A., Szilagyi P.G., Staat M.A., Snively B.M., Payne D.C., Bridges C.B. et al. New vaccine surveillance network. Impact of maternal immunization on influenza hospitalizations in infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011; 204 (6, Suppl. 1): 141–8.
36. Silverman N.S., Greif A. Influenza vaccination during pregnancy. Patients' and physicians' attitudes. *J. Reprod. Med.* 2001; 46: 989–94.
37. Lu P., Bridges C.B., Euler G.L., Singleton J.A. Influenza vaccination of recommended adult populations, U.S., 1989–2005. *Vaccine*. 2008; 26: 1786–93.
38. Al-Safi Z.A., Shavell V.I., Gonik B. Vaccination in pregnancy. *Women's H-lth.* 2011; 7 (1): 109–19.
39. Receipt of influenza vaccine during pregnancy among women with live births—Georgia and Rhode Island, 2004–2007. *Morbidity Mortal Wkly Rep.* 2009; 58: 972–5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19745804>
40. CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008. *Morbidity Mortal Wkly Rep.* 2008; 57 (No. RR-7).
41. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. ACOG committee opinion number 305, November 2004. Influenza vaccination and treatment during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2004; 104: 1125–6.
42. Brewer N.T., Hallman W.K. Subjective and objective risk as predictors of influenza vaccination during the vaccine shortage of 2004–2005. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 1379–86.
43. Kostinov M.P., Erofeeva M.K., Harit S.M. Efficacy and safety of vaccine prophylaxis of influenza in different contingents. *Terra Medica*. 2011; 2: 7–11.
44. Pranita D.T., Kevin A., Carlos del Rio, Mark C. Steinhoff N.A., Halsey S.B.O. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201 (6): 547–52.
45. Ogburn T., Espey E.L., Contreras V., Arroyo P. Impact of clinic interventions on the rate of influenza vaccination in pregnant women. *J. Reprod. Med.* 2007; 52 (9): 753–6.
46. Yuen C.Y., Tarrant M. Determinants of uptake of influenza vaccination among pregnant women – a systematic review. *Vaccine*. 2014; 32 (36): 4602–13.

Поступила 25.11.15

Сведения об авторах:

Конишина Ольга Сергеевна, науч. сотр. лаб. испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: olga.konshina@influenza.spb.ru; **Ерофеева Мариана Константиновна**, доктор мед. наук, руководитель лаб. испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, e-mail: mariana.erofeeva@influenza.spb.ru; **Токин Иван Иванович**, канд. мед. наук, зав. отд-нием экспериментальной терапии хронических вирусных гепатитов ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, доцент каф. инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, email: ivan.tokin@influenza.spb.ru