

# Грипп во время беременности: вакцинопрофилактика осложнений

И.С.Федотова<sup>1</sup>, С.В.Павлович<sup>2</sup>, Н.А.Мальшев<sup>3</sup>, Л.Б.Кистенева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО Красногорская городская больница №1. 143408, Россия, Красногорск, ул. Карбышева, д. 4;

<sup>2</sup>ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России.

117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <sup>3</sup>ГБУЗ Инфекционная клиническая больница № 1

Департамента здравоохранения г. Москвы. 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 63; <sup>4</sup>ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России. 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

*В обзоре представлены клинические особенности течения и исходов беременности, протекающей на фоне острых респираторно-вирусных инфекций и гриппа, методы профилактики осложнений. Основное внимание уделено вопросу вакцинопрофилактики. Приведены рекомендации Всемирной организации здравоохранения, Европейского центра профилактики и контроля заболеваний и Американского общества акушеров и гинекологов о необходимости вакцинации всех беременных против гриппа независимо от срока гестации. Рассмотрены результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований, проводимых в течение более чем 40 лет, которые убедительно показали безопасность и эффективность вакцинации против гриппа во время беременности. Для снижения смертности и количества осложнений большую роль могут сыграть включение в программу прегравидарной подготовки женщин вакцинации от «сезонных» форм гриппа и проведение вакцинации женщин против гриппа во время беременности.*

**Ключевые слова:** грипп, беременность, вакцинация беременных.

<sup>✉</sup>irina0fedotova@gmail.com

**Для цитирования:** Федотова И.С., Павлович С.В., Мальшев Н.А., Кистенева Л.Б. Грипп во время беременности: вакцинопрофилактика осложнений. Гинекология. 2015; 17 (4): 32–37.

## Influenza during pregnancy: vaccinal prevention of complications

IS.Fedotova<sup>1</sup>, SV.Pavlovich<sup>2</sup>, NAMalyshev<sup>3</sup>, LB.Kisteneva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Krasnogorsk City Hospital №1. 143408, Russian Federation, Krasnogorsk, ul. Karbysheva, d. 4;

<sup>2</sup>V.I.Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 1179974, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4; <sup>3</sup>Infectious Diseases Hospital №1. of the Department of Health of Moscow. 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sb, d. 63; <sup>4</sup>N.F.Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Gamalei, d. 18

*The review outlines the clinical features of prenatal development and outcomes of acute respiratory viral infection and influenza, and preventive measures for complications. The review focuses on vaccination and World Health Organization, European Centre for Disease Prevention and Control and American College of Obstetricians and Gynecologists recommendations for flu vaccination of all pregnant women despite their gestational age. The results of numerous randomized clinical investigations conducted within more than 40 years have proved the safety and efficiency of flu vaccination during pregnancy. It is vitally important to decrease maternal morbidity and mortality in order to perform flu vaccination during preconceptional and antenatal care.*

**Key words:** influenza, pregnancy, vaccination of pregnant women.

<sup>✉</sup>irina0fedotova@gmail.com

**For citation:** Fedotova IS, Pavlovich SV, Malyshev NA, Kisteneva LB. Influenza during pregnancy: vaccinal prevention of complications. Gynecology. 2015; 17 (4): 32–37.

Острые респираторно-вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к массовым заболеваниям и наносят наибольший социальный и экономический ущерб во всем мире. Они составляют ежегодно около 90% всей инфекционной патологии. Столь высокая частота заболеваний респираторного тракта объясняется многообразием этиологических факторов (вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы, респираторные синтициальные вирусы и пр.), а также легкостью передачи возбудителя и высокой изменчивостью вирусов. Термин ОРВИ охватывает большое количество заболеваний, во многом похожих друг на друга. Возбудители ОРВИ вызывают клинически сходную симптоматику в виде повышения температуры и одним или более симптомами интоксикации организма, такими как озноб, головная боль, общее недомогание, потеря аппетита; поражают дыхательную систему; вызывают ринит, фарингит, тонзиллит, ларинготрахеит, бронхит, конъюнктивит. При ОРВИ нередко могут возникать бактериальные осложнения (синусит, отит, пневмония, менингит) [9, 10, 13].

Ведущая роль в структуре ОРВИ принадлежит гриппу, поскольку вирусы гриппа могут вызвать эпидемии и пандемии. Вирусы гриппа относятся к семейству *Orthomyxoviridae*, роду *Influenza virus* и по различию специфических антигенов нуклеопротеида и матриксного белка делятся на 3 типа: А, В и С. Возбудители гриппа А и В ответственны за ежегодные эпидемии. Вирус гриппа С не вызывает крупных эпидемий, но может быть причиной локальных вспышек и спорадических случаев заболевания [9].

В XX в. произошли три пандемии гриппа, унесшие жизни десятков миллионов людей. Так, в 1918–1920 гг. челове-

ство пострадало от пандемии «испанского гриппа», вызываемого вирусом H1N1, по самым скромным подсчетам унесшей жизни около 20 млн человек. В 1957–1958 гг. была зафиксирована пандемия «азиатского гриппа», возбудителем которого является вирус гриппа H2N2, в это время умерли приблизительно 70 тыс. человек. В 1968–1969 гг. отмечалась пандемия «гонконгского гриппа», вызываемого вирусом гриппа H3N2, унесшая жизни около 34 тыс. человек [31].

Во время пандемии 1918 г. летальность среди беременных женщин составила 27%, резко возросла частота самопроизвольных выкидышей и преждевременных родов. Пандемия гриппа типа А(H2N2) 1957 г. унесла жизни более 20% женщин, находящихся на разных сроках беременности, увеличилось число детей с врожденной патологией нервной системы и пороками сердца [31].

В 2009 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила первую пандемию гриппа в XXI в., вызванную «мексиканским» пандемическим подтипом H1N1-вируса гриппа А. Вирус гриппа А(H1N1)09 характеризуется сложной генетической комбинацией. Он включает нуклеотидные последовательности (PB2, PA, NP, М-генов) 4 серотипов вируса гриппа А: вируса гриппа H1N1, циркулирующего у североамериканских и азиатских свиней, североамериканских птиц, и «сезонного» гриппа, регистрирующегося у человека. Он более контагиозен, чем другие штаммы, так как никогда не циркулировал среди людей и не был связан с эпидемиями сезонного гриппа. Коэффициент инфицирования составляет 22–33% (для сравнения: 5–15% для сезонного гриппа). Темпы роста заболеваемости свинным гриппом очень высоки. До 15% случаев сопровождаются ослож-

нениями, около 0,1% случаев заболевания заканчиваются смертью пациентов. Согласно данным ВОЗ и Центров по контролю и профилактике заболеваний в США (CDC – Centers for Disease Control and Prevention), пандемия гриппа А(Н1N1)09 охватила 214 государств мира и стала причиной смерти более 18 тыс. человек по всему миру. В России материнская летальность от пандемического гриппа в 2009 г. составила 15,8% от общей материнской смертности [5].

Беременные женщины относятся к группе высокого риска заболевания гриппом и развития его серьезных осложнений. Беременность увеличивает риск тяжелого течения гриппа в 13 раз. Это касается и свиного гриппа А(Н1N1), и сезонных форм. Опасность его увеличивается пропорционально сроку гестации и достигает максимума во II и III триместрах беременности. Данная зависимость объясняется переменами, происходящими в организме женщины на этих этапах: физиологически обусловленным снижением иммунитета, адаптационными процессами в эндокринной, дыхательной и сердечно-сосудистой системе. В III триместре из-за высокого стояния диафрагмы происходит углубление реберно-диафрагмального синуса, в связи с чем у 50% беременных развивается одышка, и эта группа пациенток более восприимчива к респираторным инфекциям. Повышается предрасположенность к развитию легочных осложнений, таких как пневмония, отек легких, спонтанные пневмотораксы, а также генерализации инфекции [38]. При пневмонии в респираторной поддержке нуждаются 20% беременных. Грипп у пациенток требует госпитализации в 4–5 раз чаще, чем у других больных. Риск летального исхода среди беременных существенно превышает таковой в общей популяции [6, 37]. Установлено, что риск летального исхода в первые 4 нед после родов многократно возрастает в период пандемии гриппа [33].

Основанием для развития серьезных акушерских осложнений служит непосредственное и рефлекторное влияние вируса и его токсических продуктов на центральную нервную систему, что влечет за собой изменение проницаемости капилляров и как следствие – нарушение обменных процессов, образования и оттока спинно-мозговой жидкости, микроциркуляции и гемодинамики в целом [6]. Вирусы (особенно вирус гриппа) вызывают дегенерацию, некроз и метаплазию эпителия, влияют на проницаемость кровеносных и лимфатических сосудов, нарушают фагоцитоз и хемотаксис, уменьшают мукоцилиарный клиренс, увеличивают бактериальную адгезию и колонизацию патогенными микробами [14].

Давно доказан трансплацентарный перенос вирусов. При ОРВИ наблюдается вирусемия, и вирусы попадают с плазмой крови матери в межворсинчатое пространство, а из него – в ворсины хориона и плаценту, которые становятся входными воротами для вируса и непосредственно вовлекаются в инфекционный процесс. Н.Г.Кошелевой и Л.Б.Зубжицкой при параллельном иммуноморфологическом исследовании плаценты и органов плода были обнаружены иммунные комплексы с фиксацией С3-фрагмента комплемента при обнаружении тех или иных вирусных антигенов. Это становится доказательством того, что локализация антигенов в тканях плаценты и плода вызывает иммунопатологический процесс в тканях, ведущий к образованию патогенных иммунных комплексов, что приводит к плацентарной недостаточности и нарушению барьерной функции плаценты и плодных оболочек с последующим повреждением органов плода [7].

В целом симптоматика гриппа у беременных женщин не отличается от таковой у остальных людей. Однако отмечено, что заболевание начинается остро, с озноба и повышения температуры до 38–39°C в 2,8 раза чаще, чем в среднем у населения [2]. Катаральные симптомы выражены резко, возникает сухой непродуктивный кашель. Интоксикация нарастает быстро, проявляясь сонливостью, спутанностью сознания, тошнотой, рвотой, сильной головной болью, менингеальными симптомами и судорогам, и может в итоге привести к развитию инфекционно-токсического шока [1].

Основные факторы риска тяжелого течения гриппа у беременных – избыточная масса тела (вероятность тяжелого

гриппа возрастает в 2,5 раза), хронические заболевания органов дыхания (тяжелые формы гриппа развиваются в 5,4 раза чаще), курение, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет [29]. Кроме того, хронические инфекции, передающиеся половым путем, уреаплазменная инфекция, герпесвирусные инфекции, ассоциированные с цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса 1 и 2-го типа, трихомониаз, сопровождающиеся снижением иммунитета, повышают вероятность тяжелого течения гриппа в 6,6 раза [2, 8].

Установлено, что тяжелые осложненные формы гриппа А(Н1N1) у беременных повышают риск таких акушерских и перинатальных осложнений, как невынашивание, преждевременные роды, преэклампсия, холестаза беременных, гестационная анемия, хроническая гипоксия плода, хроническая фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки внутриутробного развития плода, маловодие, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода, нарушение сократительной способности матки, коагулопатические кровотечения на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, эндометрит. Родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с прогрессированием синдрома полиорганной недостаточности и риском материнской смертности [1, 8].

В ходе многочисленных наблюдений во время эпидемий гриппа было продемонстрировано, что у женщин, перенесших во время беременности грипп, особенно в I триместре, чаще рождаются дети с пороками развития центральной нервной системы – анэнцефалией, микрогирией, микроцефалией, расщеплением остистых отростков позвонков, отставанием в физическом и психическом развитии и др. [11]. По данным отечественных исследований, при экспериментальной гриппозной инфекции у плодов мышей помимо аномалий развития головного мозга (4,3%) были обнаружены также атрофии глазного яблока (2,1%). При анализе влияния вируса гриппа на патологию беременности и плода было отмечено, что в отличие от закономерностей, известных для вируса краснухи, заражение которым в первой половине беременности вызывает наибольшую частоту врожденных аномалий, заражение вирусом гриппа в этот же период беременности приводит к повышенной гибели плодов, частота которой многократно превосходит контрольный уровень [12]. Проблема внутриутробной гриппозной патологии включает также вопрос о возможной связи между гриппозной инфекцией у беременных и последующим развитием новообразований у детей. J.Fedrick и E.Alberman (1972 г.) обследовали детей от 1959 матерей, перенесших грипп во время беременности. В 8 случаях было зарегистрировано развитие неопластических процессов в лимфоидной и цветочворных тканях [23]. Вывод о существовании связи между гриппозной инфекцией у беременных женщин и повышенным риском развития лейкемии у их детей был сделан также в результате анализа данных (1995–2002 гг.) исследования детской лейкемии в Северной Калифорнии [30].

У детей, рожденных от матерей, перенесших грипп во время беременности, в первые месяцы жизни обнаруживаются признаки иммунодефицита, они чаще болеют респираторно-вирусными инфекциями [11].

У младенцев от матерей с осложненными формами гриппа А(Н1N1) кратно чаще развиваются внутриутробная пневмония, церебральная ишемия, внутрижелудочковые кровоизлияния, судорожный и вегетовисцеральный синдромы, транзиторная дисфункция миокарда, острая почечная недостаточность [3].

Для профилактики гриппа у беременных наряду с индивидуальными мерами, такими как избегание близкого контакта с больными людьми, рукопожатий, объятий, соблюдение «этикета кашля», использование масок, одноразовых платков, частое мытье рук с применением спиртосодержащих гелей, немедленное обращение за медпомощью при появлении симптомов гриппа, разработаны также специфические меры профилактики. С целью фармакологической профилактики гриппа А(Н1N1) у беременных используются умнофеновир, интерферон  $\alpha$ -2 $\beta$  в форме капель и суппозиториев [4].

Сводная таблица данных исследований о безопасности вакцинации против гриппа во время беременности [35, с дополнениями]						
Исследование	Дизайн	Исследовательская группа	Контрольная группа	Период последующего наблюдения	Материнские результаты	Неонатальные результаты
J.Ludvigsson и соавт., 2013 [32]	Наблюдательное сравнительное когортное	13 297 вакцинированных беременных женщин	7790 непривитых беременных пациенток	До родоразрешения	Нет различия в исходах беременности	Нет различий в исходах беременности (оценка по шкале Апгар, процент преждевременных родов и кесарева сечения, частота развития гипотрофии плода)
T.Heikkinen и соавт., 2012 [26]	Наблюдательное сравнительное когортное	2295 иммунизированных беременных женщин	2213 непривитых беременных пациенток	До 3-месячного возраста	Нет различия в исходах беременности. Не было летальных исходов	Нет существенных различий в неблагоприятных исходах беременности (врожденные аномалии, неонатальная смертность)
K.Zaman и соавт., 2008 [40]	Проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование	172 беременные женщины в III триместре беременности	168 беременных женщин, получивших 23-валентную пневмококковую полисахаридную вакцину	7 дней после вакцинации; в парах «мать-ребенок», наблюдение продолжалось до 24 нед жизни	Не было серьезных побочных эффектов или различия в исходах беременности	Нет различий в гестационном возрасте, проценте кесарева сечения, массе тела при рождении или оценке по шкале Апгар
E.France и соавт., 2006 [24]	Ретроспективное в сочетании с когортным	3160 детей, рожденных от вакцинированных матерей	37 969 младенцев, рожденных от невакцинированных матерей	Конец сезона гриппа	Не оценивалось	Нет различий при оценке массы тела при рождении, гестационного возраста или продолжительности пребывания в стационаре после родов
F.Munoz и соавт., 2005 [34]	Ретроспективное в сочетании с когортным	225 беременных женщин во II и III триместрах	826 непривитых беременных пациенток	42 дня после иммунизации; от рождения до возраста 6 мес	Не было серьезных побочных эффектов или различия в исходах беременности	Нет различий в исходах беременности (процент кесарева сечения и преждевременных родов) и младенческой заболеваемости
S.Black и соавт., 2004 [21]	Ретроспективное когортное	3719 иммунизированных беременных женщин	45 866 пациенток	До родоразрешения	Нет различия в частоте родоразрешения путем кесарева сечения	Нет различий в частоте кесарева сечения или преждевременных родов
Yeager и соавт., 1999	Проспективное когортное	319 беременных женщин, иммунизированных во II и III триместрах	Нет	Следующая родовая явка	Не было преждевременных родов или других серьезных осложнений	Не оценивалось
Englund и соавт., 1993	Рандомизированное контролируемое исследование	13 беременных женщин в III триместре беременности	13 беременных, получивших противостолбнячную анатоксин-вакцину	Не указан	Никаких существенных побочных реакций, включая лихорадку, умеренную или сильную боль или необходимость посещения врача, – не было указано ни в одной группе	Похожие сроки гестации в обеих группах; никаких проблем со здоровьем у детей не было отмечено в рамках 1–3-месячного возраста
Deinard, Ogburn, 1981	Проспективное когортное	189 беременных (13 – до зачатия; 41, 58 и 77 – в I, II и III триместрах соответственно)	517 вакцинированных беременных пациенток	48 ч после иммунизации; после родов до 8 нед жизни	Нет различия в состоянии здоровья матерей, исходе беременности или течении послеродового периода	Нет существенных различий в неблагоприятных исходах беременности (врожденные аномалии, неонатальная смертность)
Sumaya, Gibbs, 1979	Ретроспективное в сочетании с когортным	56 женщин во II и III триместрах	40 невакцинированных беременных	24 ч после иммунизации	Нет существенных непосредственных реакций или различия в течении беременности	Не было увеличения количества осложнений со стороны плода, связанных с вакциной
Murray и соавт., 1979	Проспективное в сочетании с когортным	59 иммунизированных беременных (5, 22 и 32 в I, II и III триместрах соответственно)	27 небеременных вакцинированных пациенток	Не указан	Не было существенных побочных эффектов после иммунизации у всех женщин	Не оценивалось
Heinonen и соавт., 1973, 1977	Проспективное когортное	2291 беременная женщина, иммунизированная против гриппа; из них до 650 – в I триместре	Не было	До 7-летнего возраста		Не было связи с врожденными пороками развития, злокачественными новообразованиями и/или ограниченными нейрокognитивными возможностями
Hulka, 1964	Ретроспективное и проспективное когортное	225 беременных иммунизированных женщин (19 в I триместре)	44 иммунизированные небеременные; 104 беременные и 25 небеременных, иммунизированных плацебо	До 3 дней после вакцинации и во время родов	Местных болей в месте инъекции и некоторых системных симптомов больше у пациенток, иммунизированных против гриппа	Не было связи с аномалиями развития плода или самопроизвольными выкидышами

Не менее актуальным и достаточно спорным остается вопрос вакцинопрофилактики. ВОЗ рекомендует вакцинацию всем женщинам, беременность которых совпадает с сезонным подъемом заболеваемости гриппом. Беременные женщины должны быть привиты как приоритетная группа вследствие их повышенного риска осложнений и смерти от гриппа [39]. В рекомендациях Европейского центра контроля и профилактики заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control) подчеркивается, что вакцинация против гриппа становится основной стратегией профилактики тяжелого и осложненного течения этой инфекции даже в том случае, если прививка окажется менее эффективной, чем ожидалось [22]. CDC, Консультативный комитет по практике иммунизации

(ACIP – Advisory Committee on Immunization Practices) США рекомендуют плановую вакцинацию от гриппа для всех женщин, которые находятся или будут находиться в состоянии беременности во время сезона гриппа. Американский колледж акушеров и гинекологов (ACOG – American College of Obstetricians and Gynecologists) считает вакцинацию против гриппа «важным элементом рододовой помощи». В 2014 г. ACOG опубликовал Мнение Комитета по акушерской практике и иммунизации экспертной рабочей группы, согласно которому инактивированная вакцина против гриппа может назначаться беременным женщинам в любом сроке гестации. Кроме того, для применения у беременных подходят новые четырехвалентные вакцины [27].

Вакцинация беременных пациенток против гриппа субъединичными и сплит-вакцинами планомерно выполняется в некоторых странах Европы и Америки уже более 20 лет, при этом ее иммунологическая эффективность достигает 70–85%. Согласно расчетам CDC, в США с 2009 по 2013 г. приблизительно от 38 до 52% женщин, которые находились в состоянии беременности или раннем послеродовом периоде, были привиты против сезонного гриппа [27].

При вакцинации беременных против гриппа прежде всего преследуется цель устранить или ограничить возможность реализации инфекции в случае эпидемического контакта женщины с больным человеком. Иммунизация матери сокращает один потенциальный источник воздействия вируса на ребенка, а иммунизация других членов семьи, соответственно, устраняет другие потенциальные источники вирусного воздействия [35]. В поствакцинальном периоде происходит формирование специфического протективного иммунитета у женщин с последующей трансплацентарной защитой плода и новорожденного.

Однако многие беременные женщины борются с концепцией вакцинации во время беременности из-за теоретических возможностей оказания вредного влияния на плод [35]. В обзорных статьях обобщен опыт почти 40-летних исследований по безопасности вакцин против гриппа, которые применяются во время беременности (см. таблицу) [20, 35].

В Федеральных клинических рекомендациях (2014 г.) указывается, что ежегодная вакцинация от гриппа всех беременных женщин не имеет противопоказаний [5].

Положительный эффект вакцинопрофилактики гриппа у беременных сказывается в сокращении заболеваемости или значительном ослаблении тяжести подтвержденной инфекции, протекающей впоследствии без выраженных респираторных нарушений и явлений интоксикации. Каждые 100 вакцинаций от гриппа во время беременности предотвращают респираторное заболевание с лихорадкой свыше 38°C у 14 младенцев и 7 матерей, т.е. 5 беременных женщин должны быть вакцинированы, чтобы предотвратить 1 случай осложнений со стороны органов дыхания с лихорадкой у матери или младенца [40]. Прививка от гриппа во время беременности способствует снижению материнской заболеваемости и смертности [36, 40].

Результаты исследования с включением 75 беременных, которым в III триместре была однократно введена доза MF59-адьювантной вакцины против гриппа, показали отсутствие серьезных побочных эффектов как со стороны матери, так и плода [41]. В течение 5 мес наблюдения у исследуемых пациенток не было зафиксировано каких-либо гриппоподобных заболеваний, было продемонстрировано, что сывороточные уровни антител сохранялись у большинства детей в течение 5 мес после рождения.

L.Jackson и соавт. в 2009 г. провели проспективное клиническое исследование, в которое были включены 120 беременных женщин. Сравнивались две разновидности моновалентной H1N1-вакцины, содержащие 25 и 49 мкг гемагглютинин-антигена, которые вводились во II и III триместрах беременности. Было доказано, что после введения одной дозы инактивированной 2009 H1N1-вакцины, содержащей 25 мкг гемагглютинина (HA), через 3 нед у 93% вакцинированных беременных уровень антител HAI (торможение гемагглютинации) составил более 1:40, что эффективно для защиты против гриппозной инфекции. При этом не было отмечено каких-либо существенных побочных реакций. Авторы пришли к выводу, что антитела HAI после вакцинации во время беременности могут сохраняться и в послеродовом периоде, а также трансплацентарно передаются плоду [28].

В 2010 г. было проведено крупнейшее сравнительное исследование безопасности адьювантной MF59-вакцины сразу в трех странах: Голландии, Италии и Аргентине. Более 4500 беременным женщинам во II и III триместрах была введена адьювантная MF59-вакцина, после чего проводилось наблюдение за течением беременности, были проанализированы исходы беременности и развитие детей в течение первых 3 мес жизни. В результате не было зафиксировано случаев материнской смертности. Вакцинация не

была связана с увеличением риска развития гестационного сахарного диабета, преэклампсии, гипотрофии плода, преждевременных родов, врожденных пороков развития и антенатальной гибели плода [26].

В 2009–2010 гг. в Стокгольме в ходе исследования влияния моновалентной адьювантной AS03-вакцины на внутриутробное развитие плода были провакцинированы 13 297 беременных женщин. Было доказано, что вакцинация против гриппа A(H1N1) не приводит к увеличению частоты развития гипотрофии плода, преждевременных родов, а также рождения детей с низкой оценкой по шкале Апгар. Авторы пришли к выводу, что исследуемая вакцина безопасна для плода и может вводиться в любые сроки гестации [32].

В работах российских авторов, изучавших безопасность современных отечественных вакцин против гриппа у беременных в сезонах 2009–2010, 2010–2011 и 2011–2012 гг., также не обнаружено значительных различий по их переносимости в раннем и позднем поствакцинальном периодах в сравнении с группой плацебо и здоровыми небеременными женщинами. В течение 30 дней после проведения вакцинации во всех группах наблюдения не отмечалось случаев острой угрозы прерывания беременности и последующего учащения инфекционной заболеваемости [17]. Исследование было рандомизированным плацебо-контролируемым простым слепым сравнительным на параллельных группах беременных и детей. Был проведен анализ течения беременности с оценкой фетометрических характеристик плода и маркеров фетоплацентарного комплекса в динамике вакцинации женщин субъединичными адьювантными вакцинами против гриппа. За развитием детей наблюдали в течение 6 мес жизни. Было показано, что вакцинация беременных против гриппа современными препаратами не вызывает отклонений в течении беременности, не влияет на общее самочувствие женщин и не способствует формированию необычных поствакцинальных реакций. Ультразвуковые параметры фетометрии, уровень трофобластического  $\beta_1$ -гликопротеина,  $\alpha$ -фетопротеина и хорионического гонадотропина в крови пациенток во всех сравниваемых группах достоверно не различались. Вакцинация женщин против гриппа во II триместре беременности не оказывала негативного влияния на течение как антенатального, так и постнатального развития ребенка. Скрининг-мониторинг развития плода показал отсутствие прямого терапевтического влияния субъединичной моновалентной вакцины в поствакцинальном периоде как на плод, так и трофобласт. Дети, рожденные от вакцинированных против гриппа матерей, имели сопоставимые с группой плацебо параметры физического развития. Кроме того, вакцинация во время беременности не сказалась в последующем на лактации и не изменила длительность грудного вскармливания младенцев. Результаты также показали, что вакцинация беременных против гриппа сопровождалась формированием напряженного пассивного специфического иммунитета у плода. Показатели серопротекции имели достоверно более высокие значения у детей, матери которых во время беременности подверглись вакцинации, по сравнению с непривитыми. В целом результаты исследований показали, что отечественные субъединичные иммуноадьювантные моновалентная и трехвалентная вакцины при вакцинации беременных имеют высокий профиль иммунологической эффективности и клинической безопасности у беременных и полностью отвечают критериям, предъявляемым CPMР (Committee for Proprietary Medicinal Products) [15–19].

Результаты проведенных многочисленных исследований указывают на негативное влияние гриппа на течение и исходы беременности, а также высокую результативность и безопасность вакцинации против гриппа в период беременности. Для снижения смертности и количества осложнений большую роль могут сыграть включение в программу предгравидарной подготовки женщин вакцинации от «сезонных» форм гриппа и проведение вакцинации пациенток против гриппа во время беременности [6, 25, 38].

## Литература/References

- Анисимова Ю.Н. Инфекционно-токсический шок и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови при гриппе у беременной. *Арх. патологии.* 1994; 56 (3): 79–82. / Anisimova Yu.N. Infektsionno-toksicheskiy shok i disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvaniye krovi pri grippе u beremennoi. *Arkh. patologii.* 1994; 56 (3): 79–82. [in Russian]
- Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Трубицына А.Ю. Тяжелые формы гриппа у беременных: факторы риска, особенности клинического течения, профилактика. *Врач.* 2013; 2: 32–6. / Belokrinitskaya T.E., Tarbaeva D.A., Trubitsyna A.Yu. Tiazhelye formy grippa u beremennykh: faktory riska, osobennosti klinicheskogo techeniya, profilaktika. *Vrach.* 2013; 2: 32–6. [in Russian]
- Белокриницкая Т.Е., Трубицына А.Ю., Кошмелева Е.А. Акушерские и перинатальные исходы при осложненных формах гриппа А(H1N1) у беременных. 2011; 60 (5): 95–8. / Belokrinitskaya T.E., Trubitsyna A.Yu., Koshmeleva E.A. Akusberskie i perinatafnyye iskhody pri oslozhnennykh formakh grippa A(H1N1) u beremennykh. 2011; 60 (5): 95–8. [in Russian]
- Белокриницкая Т.Е., Чарторижская Н.Н., Лига В.Ф. и др. Оценка эффективности профилактики и лечения гриппа у беременных в период пандемии гриппа 2009 года. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии.* 2010; 3: 34–7. / Belokrinitskaya T.E., Chartorizhskaya N.N., Liga V.F. i dr. Otsenka effektivnosti profilaktiki i lecheniya grippa u beremennykh v period pandemii grippa 2009 goda. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusberstve i ginekologii.* 2010; 3: 34–7. [in Russian]
- Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. М., 2014. / Vaktsinatsiya beremennykh protiv grippa. *Federalnye klinicheskie rekomendatsii.* М., 2014. [in Russian]
- Клинический протокол лечения гриппа и его осложнений у беременных. Рабочая группа семинара «Репродуктивный потенциал России». 2010–2011. [Электронный ресурс]. <http://praesens.ru/assets/files/Protokoly/gripp.pdf> / Klinicheskii protokol lecheniya grippa i ego oslozheniy u beremennykh. Rabochaya gruppy seminar «Reproduktivnyy potentsial Rossii». 2010–2011. [Elektronnyy resurs]. <http://praesens.ru/assets/files/Protokoly/gripp.pdf> [in Russian]
- Кошелева Н.Г., Зубзицкая Л.Б. Исходы беременности, иммуноморфологическое состояние плаценты после острой респираторно-вирусной инфекции, перенесенной беременной, профилактика, лечение. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2005; 3: 12–8. / Kosheleva N.G., Zubzitskaya L.B. Iskhody beremennosti, immunomorfologicheskoye sostoyaniye placenty posle ostroy respiratorno-virusnoy infektsii, perenesennoy beremennoy, profilaktika, lechenie. *Zhurn. akusberstva i zhenskikh bolezney.* 2005; 3: 12–8. [in Russian]
- Курцер М.А., Калиновская И.И., Мальшев Н.А. и др. Опыт ведения беременности и родов у пациенток с гриппом А(H1N1). *Акушерство и гинекология.* 2013; 4–2: 88–91. / Kurtser M.A., Kalinovskaya I.I., Malyshev N.A. i dr. Opyt vedeniya beremennosti i rodov u patsientok s grippom A(H1N1). *Akusberstvo i ginekologiya.* 2013; 4–2: 88–91. [in Russian]
- Маркевич Т.А. Комплексная терапия острых респираторных инфекций. *Вестн. семейной медицины.* 2009; 6: 14–8. / Markevich T.A. Kompleksnaya terapiya ostrykh respiratornykh infektsii. *Vestn. semeinoi meditsiny.* 2009; 6: 14–8. [in Russian]
- Медицинская вирусология. Под ред. акад. Д.К.Львова. М., 2008. / Meditsinskaya virusologiya. Pod red. akad. D.K.L'vova. М., 2008. [in Russian]
- Мирчик Е.П., Зувев В.А. Грипп и врожденная патология. *Вопр. вирусологии.* 1992; 5–6: 226–8. / Mirchik E.P., Zuev V.A. Gripp i vrozhdennaya patologiya. *Vopr. virusologii.* 1992; 5–6: 226–8. [in Russian]
- Нефедова Н.Б., Гордеева М.С., Зувев В.А. Влияние материнских вирусспецифических Т-лимфоцитов на формирование патологии беременности и плодов при экспериментальной врожденной гриппозной инфекции. *Вопр. вирусологии.* 1990; 6: 456–8. / Nefedova N.B., Gordeeva M.S., Zuev V.A. Vliyanie materinskiykh virusspetsificheskikh T-lymfotsitov na formirovaniye patologii beremennosti i plodov pri eksperimental'noy vrozhdennoy grippoznoy infektsii. *Vopr. virusologii.* 1990; 6: 456–8. [in Russian]
- Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. акад. Д.К.Львова. М., 2008. / Rukovodstvo po virusologii. Virusy i virusnyye infektsii cheloveka i zivotnykh. Pod red. akad. D.K.L'vova. М., 2008. [in Russian]
- Салов И.А., Романовская А.В., Михайлова Е.В. Проблема ОРВИ и гриппа А(H1N1 swin) в современном акушерстве. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2012; 8 (2): 218–23. / Salov I.A., Romanovskaya A.V., Mikhailova E.V. Problema ORVI i grippa A(H1N1 swin) v sovremennom akusberstve. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurn.* 2012; 8 (2): 218–23. [in Russian]
- Черданцев А.П. Анализ ante- и постнатального развития детей на фоне вакцинации беременных против гриппа. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2013; 2 (4): 30–4. / Cherdantsev A.P. Analiz ante- i postnatal'nogo razvitiya detei na fone vaktsinatsii beremennykh protiv grippa. *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* 2013; 2 (4): 30–4. [in Russian]
- Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., Вознесенская Н.В. Вакцинация беременных против гриппа А(H1N1). *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2011; 4: 46–50. / Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusefman A.I., Voznesenskaya N.V. Vaktsinatsiya beremennykh protiv grippa A(H1N1). *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunologii.* 2011; 4: 46–50. [in Russian]
- Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. и др. Поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа А/California/7/2009(H1N1) у иммунизированных беременных. *Мед. иммунология.* 2012; 14 (6): 527–32. / Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusefman A.I. i dr. Postvaktsinal'nyi immunitet k virusu grippa A/California/7/2009(H1N1) u immunizirovannykh beremennykh. *Med. immunologiya.* 2012; 14 (6): 527–32. [in Russian]
- Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. и др. Уровень антител к вирусам гриппа у детей первых месяцев жизни, рожденных от матерей, вакцинированных во время беременности. *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского.* 2013; 2: 86–91. / Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusefman A.I. i dr. Uroven' antitel k virusam grippa u detei peryykh mesiatsev zhizni, rozhdennykh ot materей, vaktsinirovannykh vo vremya beremennosti. *Pediatriya im. G.N.Speranskogo.* 2013; 2: 86–91. [in Russian]
- Черданцев А.П., Кусельман А.И., Костинов М.П. и др. Развитие в постнатальном периоде детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2012; 3: 80–5. / Cherdantsev A.P., Kusefman A.I., Kostinov M.P. i dr. Razvitiye v postnatal'nom periode detei, rozhdennykh ot vaktsinirovannykh protiv grippa beremennykh. *Ulianovskii mediko-biologicheskii zhurn.* 2012; 3: 80–5. [in Russian]
- Bednarczyk RA, Adjaeye-Gbewonyo D, Omer SB. Safety of influenza immunization during pregnancy for the fetus and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: S38–46.
- Black SB, Shinefeld HR, France EK et al. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women and their infants. *Am J Perinatol* 2004; 21: 333–9.
- 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.
- Fedrick J, Alberman ED. Reported influenza in pregnancy and subsequent cancer in the child. *Br Med J* 1972; 2: 485–8.
- France EK, Smith-Ray R, McClure D et al. Impact of maternal influenza vaccination during pregnancy on the incidence of acute respiratory illness visits among infants. *Arch Ped Adonesc Med* 2006; 160 (12): 1277–83.
- Marcelin G, Aldridge JR, Duan S et al. Fatal outcome of pandemic H1N1 2009 Influenza virus infection is associated with immunopathology and impaired lung repair, not enhanced viral burden, in pregnant mice. *J Virol* 2011; 85 (21): 11208–19.
- Heikkinen T, Young J, Van Beek E et al. Safety of MF59-adjuvanted A/H1N1 influenza vaccine in pregnancy: a comparative cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207 (3): 177.e1–8.
- Influenza vaccination during pregnancy. *Committee Opinion No. 608.* *Am Coll Obstet Gynecol* 2014; 124: 648–51.
- Jackson LA, Patel SM, Swamy GK et al. Immunogenicity of an Inactivated Monovalent 2009 H1N1 Influenza Vaccine in Pregnant Women. *J Infect Dis* 2011; 204: 854–63.
- 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; 6: 449–60.
- Kwan M, Metayer C, Crouse V, Buffler PA. Maternal illness and drug/medication use during the period surrounding pregnancy and risk of childhood leukemia among offspring. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 27–35.
- Lim Boon H, Mahmood Tabir A. Influenza A H1N1 2009 (Swine Flu) and Pregnancy. *J Obstet Gynecol (India)* 2011; 61 (4): 386–93.
- Ludvigsson JF, Zugna D, Cnattingius S et al. Influenza H1N1 vaccination and adverse pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 579–88.
- Mertz D, Kim TH, Jobstone J et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 347: f5061.
- Munoz FM, Greisinger AJ, Webmanen OA et al. Safety of influenza vaccination during logical outcomes at 7 to 10 years. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1098–106.
- Tamma PD, Ault KA, Del Rio C et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201 (6): 547–52.
- Haberg SE, Trogstad L, Gurnes N et al. Risk of fetal death after pandemic influenza virus infection or vaccination. *N Engl J Med* 2013; 368: 333–40.
- Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of Influenza on pregnant woman and infants. *Am J Obstet Gynecol* 2012 (Suppl): S3–7.
- Callaghan WM, Chu SY, Jamieson DJ. Deaths from seasonal influenza among pregnant women in United States, 1998–2005. *Am Coll Obstet Gynecol* 2010; 115 (5): 919–23.
- World Health Organization (2010). *Pregnancy and pandemic influenza A (H1N1) 2009: information for programme managers and clinicians* [www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidance\\_pregnancy.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidance_pregnancy.pdf)
- Zaman K, Roy E, Arifeen SE et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008; 359: 1555–64.
- Zuccotti G, Pogliani L, Pariani E et al. Transplacental antibody transfer following maternal immunization with a pandemic 2009 influenza A(H1N1) MF59-adjuvanted vaccine. *J Am Med Assoc* 2010; 304 (21): 2360–61.

## Сведения об авторах

Федотова Ирина Сергеевна – акушер-гинеколог ГБУЗ МО КГБ №1. E-mail: irina0fedotova@gmail.com

Павлович Станислав Владиславович – канд. мед. наук, доц., врач высшей категории, ученый секретарь ФГБУ НЦАГИП им. акад. В.И.Кулакова

Мальшев Николай Александрович – д-р мед. наук, проф., гл. врач ГБУЗ ИКБ №1

Кистенева Лидия Борисовна – д-р мед. наук, зав. лаб. ФГБУ ФНИЦЭМ им. акад. Н.Ф.Гамалеи