

УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГРИППА У БЕРЕМЕННЫХ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ СУБЪЕДИНИЧНОЙ ВАКЦИНОЙ

М.П. Костинов^{1,2}, А.П. Черданцев³, А.Д. Шмитко¹, А.Д. Протасов⁴, В.Б. Полищук¹, Ю.Н. Дементьева³, А.М. Костинова⁵, Д.А. Праулова⁶

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

³Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

⁴Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

⁵Институт иммунологии, Москва, Россия

⁶Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

The level of antibodies to the influenza virus in pregnant women vaccinated with subunit vaccine

M.P. Kostinov^{1,2}, A.P. Cherdantsev³, A.D. Shmitko¹, A.D. Protasov⁴, V.B. Polischuk¹, Yu.N. Dementieva³, A.M. Kostinova⁵, D.A. Praulova⁶

¹Science Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

³Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

⁴Samara State Medical University, Samara, Russia

⁵Institute of Immunology, Moscow, Russia

⁶National Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia

Резюме

Цель: изучение уровня антител к штаммам вируса гриппа, входящим в состав субъединичной трехвалентной вакцины, с учетом триместра иммунизации беременных.

Материалы и методы: в реакции торможения геммагглютинации изучен уровень поствакцинальных антител, согласно критериям СРМР, к штаммам вируса гриппа А и В у 48 женщин, вакцинированных во II и III триместре гестации.

Результаты: уровень серопротекции, сероконверсии, фактор сероконверсии через 1 месяц после вакцинации беременных против гриппа увеличивались в соответствии с требованиями СРМР. Через 6 месяцев после родов защитный титр антител к разным штаммам регистрировался в 30,4–70,2% у вакцинированных во II и в 52,4%–66,7% случаев – в III триместре гестации.

Заключение: независимо от триместра иммунизации уровень поствакцинальных антител к вирусу гриппа у беременных соответствовал критериям СРМР, за исключением штамма А/Н3N2/ у вакцинированных во II триместре.

Ключевые слова: вакцинация против гриппа, беременные, субъединичная вакцина, поствакцинальные антитела.

Введение

Беременные женщины являются одной из групп высокого риска инфицирования гриппом и другими респираторными инфекциями вследствие

Abstract

Aim: to study the level of antibodies to strains of the influenza virus in trivalent vaccine, in pregnant women vaccinated in different trimester of the gestation.

Materials and methods: according to CPMP criteria the level of postvaccinal antibodies to the strain of influenza A and B virus was determined by the hemagglutination inhibition reaction in sera of 48 women vaccinated in the second and third trimester of gestation.

Results: in 1 month after vaccination against influenza in pregnant women the level of the seroprotection, seroconversion and the factor of the seroconversion increased in accordance with CPMP requirements. In six months after the birth, the protective titer of antibodies to different strains was registered in 30,4–70,2% of women which was vaccinated in second trimester and 52,4–66,7% in the third trimester of gestation.

Conclusion: the level of the postvaccination antibodies to influenza virus (except for the strain A / H3N2 / in vaccinated in the second trimester) in pregnant women met the criteria for CPMP irrespective of the trimester of gestation.

Key words: vaccination, influenza, pregnant women, subunit vaccine, postvaccinal antibodies.

физиологической «транзиторной» иммуносупрессии, способствующей генерализации инфекционного процесса, повышению частоты развития сопутствующей патологии [1]. Доказано, что боль-

ные гриппом беременные нуждаются в госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные, более чем 8% их них требуется проведение мероприятий интенсивной терапии, показатель летальности среди беременных в III триместре может достигать 16,9%, а смертность — до 6%, в 5 раз чаще регистрируется перинатальная смертность [2–5]. Таким образом, вакцинопрофилактика гриппа на настоящий момент является основной стратегией по снижению заболеваемости, количества осложнений и смертности от данной инфекции. Эпидемиологический эффект от вакцинации против гриппа, в том числе беременных, с момента разработки вакцин и начала проведения массовой иммунизации существенно во многих странах мира. Большинство исследований по оценке эффективности вакцинации у беременных касаются клинических наблюдений, а также изучения безопасности вакцинации, в том числе для новорожденных, однако особенности формирования специфического иммунитета к вирусу гриппа в зависимости от триместра гестации, в котором проводится вакцинация (II или III триместр), исследованы недостаточно.

Цель исследования — изучить уровень антител к штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, с учетом триместра иммунизации беременных.

Материалы и методы

В исследование вошли 48 женщин, средний возраст которых составил $27,8 \pm 0,6$ лет, из них 27 во II и 21 — в III триместре беременности. В структуре преморбидного фона наиболее часто выявлялись: гипохромная анемия легкой степени — 27 (56,3%) женщин, наличие IgG-антител к урогенитальной инфекции без клинических проявлений — 26 (54,2%), аллергические заболевания вне обострения — 8 (16,7%), патология щитовидной железы в стадии компенсации — 13 (27,1%) беременных. Согласно инструкции препарата, указанная патология не являлась противопоказанием для проведения вакцинации против гриппа.

Исследование проводилось согласно требованиям протокола, утвержденного на заседании этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (протокол № 2 от 18 января 2010 г.). Все кандидаты на участие в программе исследования предварительно оценивались по критериям включения/невключения в протокол, до включения в исследование женщины подписывали добровольное информированное согласие.

Вакцинация беременных против гриппа проводилась в эпидемиологические сезоны 2009–2010 гг., 2010–2011 гг., штаммовый состав вакцинных препаратов в которые был аналогичен. Использо-

зуемая для иммунизации против гриппа трехвалентная субъединичная вакцина «Агриппал S1» («Новартис», Италия) содержит антигены вируса гриппа А (H1N1 и H3N2) и В — по 15 мкг антигена на каждый вирусный штамм. Выпускается без консерванта в одноразовой шприц-дозе по 0,5 мл. Препарат вводился по стандартной методике — внутримышечно, в дозе 0,5 мл, в верхнюю треть плеча (дельтовидную мышцу). В течение 40 мин производилось наблюдение за женщиной на предмет появления или отсутствия у неё каких-либо нежелательных реакций.

Определение концентрации антител в сыворотке венозной крови, а также наблюдение за вакцинированными женщинами проводили до, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после иммунизации. Уровень антител к штаммам вируса гриппа А и В оценивали в реакции торможения гемагглютинации с использованием 0,75% взвеси эритроцитов петуха с предварительным нагреванием исследуемых сывороток до $56\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч. В качестве антигенов использовали А/California/7/2009/H1N1/v-подобный штамм, А/H3N2/(Victoria)-подобный штамм, В (Brisbane)-подобный штамм. В качестве эталона оценки иммуногенности вакцины ориентировались на критерии эффективности вакцин, разработанные для стандартного взрослого человека, установленные Комитетом по патентам медицинских продуктов (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)) — протокол CPMP/BWP/214/96:

- уровень серопротекции — процент привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител составляет более 1:40 к 21-му дню после проведения вакцинации (должен быть более 70%);

- уровень сероконверсии или иммунологическая активность вакцины — относительное число привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем среди всех иммунопротективных людей (должен быть более 40%);

- фактор сероконверсии или средний геометрический прирост — повышение средних геометрических титров гемагглютинин-ингибирующих антител на 21-й день по сравнению с исходным уровнем, выражающийся в кратности увеличения (должен быть более 2,5).

Вакцина считается достаточно иммуногенной и эффективной, если она удовлетворяет, по крайней мере, одному из трёх критериев.

Статистический анализ для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводился с применением непараметрических критериев, при нормальном распределении использовали параметрические критерии. В процессе статистического анализа пользовались пакетом

прикладных программ «Microsoft Excel», приложением «AtteStat» (версия 10.10.2.). Различия считали достоверными при получении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение за вакцинированными против гриппа беременными не выявило развития местных реакций после иммунизации. Системные реакции (общие) в виде повышения температуры до $37,8^{\circ}\text{C}$ наблюдались у 3 (6,3%) женщин. В первые сутки после вакцинации у 11 (22,9%) беременных были отмечены утомляемость, у 15 (31,3%) – головные боли, у 6 (12,5%) – головокружение, у 6 (12,5%) – тошнота. Все перечисленные симптомы купировались самостоятельно и не требовали применения медикаментозных препаратов. Следует отметить, что у 8 (16,7%) беременных были выявлены боли в животе, а у 3 (6,3%) – диарея, не характерные для введения каких-либо вакцинных препаратов. Можно предположить, что большинство указанных реакций были связаны с психоэмоциональным состоянием женщины (страхом вакцинации) и проходили через 1 сут. Это подтверждалось регистрацией аналогичных явлений при введении физиологического раствора в группе беременных, получавших препарат плацебо [6–9].

Исследование исходных уровней антител к штаммам вируса гриппа А и В показало, что у определенного количества женщин выявлялись IgG-антитела в защитных титрах ($\geq 1:40$), без достоверных различий между группами наблюдения (табл. 1).

Через 1 месяц после вакцинации у беременных, как во II, так и в III триместре гестации, регистрировался высокий титр ($\geq 1:40$) антител ко всем штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, за исключением А/Н3N2/ у беременных, привитых во II триместре (см. табл. 1). Спустя 3 месяца уровень антител к штамму вируса гриппа А/Н3N2/ несколько увеличивался, однако по-прежнему оставался недостаточным, чтобы соответствовать критериям СРМР. Во все сроки наблюдения до родов в группе женщин, вакцинированных во II триместре беременности, уровень серопротекции к обоим штаммам вируса гриппа А был достоверно ниже, чем в аналогичные периоды в группе иммунизированных в III триместре ($p < 0,05$). После родов показатель серопротекции ко всем штаммам вируса гриппа в обеих группах исследования постепенно снижался. Через 6 месяцев после родов количество антител в защитных титрах было меньше к штамму вируса гриппа А/Н3N2/ ($p > 0,05$). При этом, если вакцинация беременных проводилась в III триместре, снижение параметра было менее выраженным ($p < 0,05$).

Анализ уровня сероконверсии в исследуемых группах беременных показал, что, независимо от сроков введения субъединичной трехвалентной вакцины, через 1 месяц после иммунизации данный параметр соответствовал требованиям СРМР (табл. 2).

Таблица 1

Уровень серопротекции у беременных, вакцинированных трехвалентной субъединичной вакциной, с учётом триместра

Периоды наблюдения	Группа I II триместр (n = 27) (%)			Группа II III триместр (n = 21) (%)		
	А /H1N1/	А /H3N2/	В	А /H1N1/	А /H3N2/	В
До вакцинации (V)	16	20	52	18,2	18,2	45,5
1 мес. после V	73,9	50,0	91,0	90,5*	90,5*	100
3 мес. после V	74,3	66,2	100	—	—	—
6 (3) мес. после V 2–3-й день после родов	73,9	63,2	84,2	85,7*	76,2*	95,2
9 (6) мес. после V 3 мес. после родов	65,0	50,2	80,1	71,4	66,7	76,2
12 (9) мес. после V 6 мес. после родов	55,0**	30,4**	70,2**	66,6**	52,4*/**	66,7**

В скобках указан период времени, прошедший от момента вакцинации женщин в III триместре беременности (группа II);

* – достоверность различий (критерий χ^2) между группой I и группой II, $p < 0,05$;

** – достоверные различия (критерий Мак-Немара) между 1 мес. после V и 12 (9) мес. после V внутри групп I и II, $p < 0,05$ Мак-Немара.

Таблица 2

**Уровень и фактор сероконверсии у беременных, вакцинированных
трехвалентной субъединичной вакциной, с учётом триместра**

Параметр	Группа I II триместр (n = 27) (%)			Группа II III триместр (n = 21) (%)		
	A /H1N1/	A /H3N/	B	A /H1N1/	A /H3N/	B
Уровень сероконверсии (%)	65,2	30,4	52,2	72,7	72,7 *	81,8 *
Фактор сероконверсии	7,9	3,4	5,2	8,5	9,1 *	7,5 *

* – достоверные различия (критерий 2) между группой II и группой III, $p < 0,05$.

Тем не менее, как и при изучении уровня серопротекции, обнаружено, что вакцинация на ранних сроках беременности (II триместр) сопровождалась более медленным приростом защитных антител к штамму вируса гриппа A/H3N2/ (30,4%) и не соответствовала международным критериям иммуногенности вакцины.

Фактор сероконверсии, несмотря на то, что отличался при сравнении разных штаммов ($p > 0,05$) и обнаруживался в достоверно больших значениях в группе беременных, вакцинированных в III триместре ($p < 0,05$), полностью соответствовал стандартам СРМР (см. табл. 2).

Характеризуя величину средней геометрической титра антител (СГТ АТ), следует отметить, что исходно этот показатель был выше для гриппа штамма В в обеих группах исследования ($24,28 \pm 0,29$ – II триместр; $21,30 \pm 0,28$ – III триместр), что согласуется с высоким уровнем серопротекции в довакцинальном периоде (табл. 3).

Через 1 месяц после вакцинации показатель СГТ АТ увеличивался ко всем штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, у беременных обеих групп; наибольший прирост СГТ АТ регистрировался к вирусу гриппа В у женщин, вакцинированных как во II ($124,35 \pm 0,29$), так и в III ($160,00 \pm 0,23$) триместре, наименьший – к штамму вируса гриппа A/H3N2/ у беременных, иммунизированных во II ($29,19 \pm 0,40$) триместре гестации. Достоверные различия при сравнении значений показателя СГТ АТ к вирусу гриппа A/H3N2/ между группами исследования сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

Через 6 месяцев после родов регистрировалось уменьшение показателя СГТ АТ ко всем штаммам вируса гриппа у всех наблюдаемых лиц ($p < 0,05$). При этом снижение уровня СГТ АТ было наибольшим к вирусу гриппа В: в 3,2 раза в группе вакцинированных во II триместре, в 4,2 раза – в III триместре гестации.

Таблица 3

**Средняя геометрическая титра антител у беременных, вакцинированных трехвалентной
субъединичной вакциной, с учётом триместра**

Периоды наблюдения	Группа I II триместр (n = 27)			Группа II III триместр (n = 21)		
	A /H1N1/	A /H3N2/	B	A /H1N1/	A /H3N2/	B
До вакцинации (V)	$8,47 \pm 0,24$	$9,05 \pm 0,28$	$24,28 \pm 0,29$	$10,00 \pm 0,40$	$11,34 \pm 0,54$	$21,30 \pm 0,28$
1 мес. после V	$66,77 \pm 0,41$	$29,19 \pm 0,40$	$124,35 \pm 0,29$	$85,20 \pm 0,62^*$	$102,93 \pm 0,62^*$	$160,00 \pm 0,23^*$
3 мес. после V	$56,57 \pm 0,55$	$27,04 \pm 0,48$	$99,02 \pm 0,29$	–	–	–
6 (3) мес. после V 2 – 3-й день после родов	$48,00 \pm 0,39$	$26,78 \pm 0,37$	$69,14 \pm 0,32$	$42,60 \pm 0,31$	$54,81 \pm 0,62^*$	$66,22 \pm 0,30$
9 (6) мес. после V 3 мес. после родов	$34,82 \pm 0,41$	$19,32 \pm 0,33$	$44,38 \pm 0,31$	$33,11 \pm 0,38$	$51,47 \pm 0,61^*$	$45,37 \pm 0,40$
12 (9) мес. после V 6 мес. после родов	$29,28 \pm 0,39^{**}$	$16,25 \pm 0,31^{**}$	$38,64 \pm 0,30^{**}$	$25,73 \pm 0,41^{**}$	$31,09 \pm 0,53^{**}$	$37,56 \pm 0,49^{**}$

В скобках указан период времени, прошедший от момента вакцинации женщин в III триместре беременности (группа II);

* – достоверность различий (критерий Манна – Уитни) между группой I и группой II, $p < 0,05$;

** – достоверные различия (критерий Вилкоксона для парных выборок) между 1 мес. после V и 12 (9) мес. после V внутри групп I и II, $p < 0,05$.

В настоящее время на практике применяется значительное количество препаратов для вакцинации населения, в том числе беременных, против гриппа. Проведенные в последнее десятилетие работы по изучению субъединичных вакцин против гриппа показали их безопасность и иммуногенность, не отличающуюся от сплит-вакцин. В то же время исследования применения данных вакцин у беременных ограничены и в основном ретроспективно отражают эпидемиологический эффект вакцинации. Пандемия гриппа 2009 – 2010 гг. не только подтвердила опасность инфекции, но и доказала эффективность иммунизации против гриппа, в том числе беременных, отмеченных ВОЗ в качестве приоритетной группы по вакцинации. В Российской Федерации до 2014 г. вакцинация беременных не была регламентирована Национальным календарем профилактических прививок, в связи с чем существовало множество фактов отказа от проведения иммунизации, несмотря на то, что в инструкции к препаратам беременность не указывалась в качестве противопоказания. Однако индивидуальная вакцинация беременных без исследования различных иммунологических параметров на практике проводилась. В связи с этим возникла необходимость дополнительной оценки уровня защищенности к разным штаммам вируса гриппа для обоснования вакцинации беременных.

Проведенное исследование показало, что введение трехвалентной субъединичной вакцины против гриппа беременным во II и III триместрах гестации сопровождается продукцией протективных антител: 73,9% (А/Н1N1/), 50,0% (А/Н3N2/), 91,0% (В) и 90,5% (А/Н1N1/), 90,5% (А/Н3N2/), 100% (В). Уровни нарастания титров антител по сравнению с исходными (уровень сероконверсии) составили 65,2% (А/Н1N1/), 30,4% (А/Н3N2/), 52,2% (В) и 72,7% (А/Н1N1/), 72,7% (А/Н3N2/), 81,8% (В), кратность нарастания титров антител (фактор сероконверсии) – 7,9 (А/Н1N1/), 3,4 (А/Н3N2/), 5,2 (В) и 8,5 (А/Н1N1/), 9,1 (А/Н3N2/), 7,5 (В) соответственно, что полностью отвечает критериям, предъявляемым Комитетом по патентам медицинских продуктов. Тем не менее, возникает вопрос, когда лучше проводить вакцинацию: во II или III триместре гестации. С учетом полученных данных установлено, что вакцинация в III триместре имеет некоторые преимущества. Однако необходимо помнить, что наилучший эффект вакцинации для профилактики гриппа получен при введении вакцины в сентябре – октябре, то есть до начала эпидемического сезона, в таких случаях триместр беременности не имеет существенного значения для осуществления вакцинации.

В России также зарегистрированы две субъединичные вакцины против гриппа, в которых содержится иммуноадъювант. Проведенные исследова-

ния показали, что полимер-субъединичная иммуноадъювантная вакцина против гриппа, применяемая на практике более 20 лет, а у беременных – с 2009 – 2010 гг., безопасна, иммуногенна и не отличается по эффективности от субъединичной безадъювантной вакцины [10]. Кроме того, физиологическое развитие детей, рожденных матерями, вакцинированными против гриппа во время беременности, соответствует физиологическому развитию их сверстников, рожденными у невакцинированных женщин [11 – 14]. К тому же введение полимер-субъединичных вакцин против гриппа не вызывает развития необычных явлений или изменения в жизнедеятельности вакцинированных беременных [15].

Учитывая тот факт, что Национальный календарь профилактических прививок РФ предусматривает вакцинацию беременных против гриппа, а с 2014 г. в России с этой целью использовалась только одна вакцина, полученные данные свидетельствуют, что на альтернативной основе для иммунизации беременных во II и III триместре гестации могут быть применены и другие субъединичные вакцины [16 – 19].

Заключение

Изучение формирования поствакцинального иммунитета у беременных, иммунизированных субъединичной трехвалентной иммуноадъювантной вакциной против гриппа, показало, что препарат является иммуногенным. В ходе исследования установлено, что лучший эффект от вакцинации достигается при применении вакцины в III триместре гестации. Выявлена недостаточная активность данного препарата в отношении создания полноценного уровня серопротекции к вирусу гриппа А/Н3N2/ у женщин, вакцинированных во II триместре беременности.

Данное исследование было проведено в рамках НИР Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова «Влияние прививочного иммунитета матери на формирование резистентности новорожденных к респираторным инфекциям (грипп, гемофильная типа b и пневмококковая инфекция)» – шифр темы: 072. Вакцина против гриппа была приобретена лично авторами (Костинов М.П., Черданцев А.П.). Производитель препарата не принимал участия в финансировании, разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных результатов, не имеет отношения к подготовке и публикации статьи.

Авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Костинов, М.П. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беремен-

ности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа / М.П. Костинов [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18, № 6. — С. 59–62.

2. Van Kerkhove, M.D. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A(H1N1) infection: a global pooled analysis / M.D. Van Kerkhove, K.A. Van De Maele, V. Shinde, et al. // *PLoS Med*. — 2011. — 8 (7): e100105. — Accessed: 07.07.2017.

3. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных / под ред. академика РАН, профессора О.И. Киселева. — СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. — С. 80.

4. Тарбаева, Д.А. Клиническое течение и исходы гриппа А (H1N1) 2009 у беременных / Д.А. Тарбаева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2011. — № 4. — С. 71–76.

5. Тарбаева, Д.А. Акушерские и перинатальные исходы беременности, осложненной острой респираторной инфекцией во втором триместре гестации / Д.А. Тарбаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 2. — С. 67–71.

6. Черданцев, А.П. Вакцинация беременных против гриппа А(H1N1) / А.П. Черданцев [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2011. — № 4. — С. 46–50.

7. Костинов, М.П. Истинные и ложные реакции у беременных на введение вакцины против гриппа / М.П. Костинов [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2011. — Т. 10, № 6. — С. 44–48.

8. Костинов, М.П. Клиническое течение острой респираторной инфекции и состояние микробиоценоза верхних дыхательных путей у беременных / М.П. Костинов [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2012. — № 5. — С. 12–16.

9. Костинов, М.П. Вакцинация против гриппа — безопасный способ защиты беременных и новорожденных от последствий инфекции / М.П. Костинов [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2015. — № 5. — С. 69–74.

10. Костинов, М.П. Иммуногенность иммуноадьювантной вакцины против гриппа у беременных / М.П. Костинов [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2017. — Т. 7, № 2. — С. 193–202.

11. Черданцев, А.П. Уровень антител к вирусам гриппа у детей первых месяцев жизни, рожденных от матерей, вакцинированных во время беременности / А.П. Черданцев [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2013. — Т. 92, № 2. — С. 86–91.

12. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. — М.: Арт студия «Созвездие», 2013. — 112 с.

13. Костинов, М.П. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции / М.П. Костинов [и др.] // *Гинекология*. — 2015. — Т. 14, № 3. — С. 43–46.

14. Костинов, М.П. Состояние здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных / М.П. Костинов, А.П. Черданцев // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95, № 1. — С. 67–71.

15. Черданцев, А.П. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных / А.П. Черданцев [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 120–122.

16. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 125 н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и

календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями на 16 июня 2016 года)». — Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>. Ссылка активна на 07.07.2017.

17. Зверев, В.В. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации / В.В. Зверев [и др.] — Н.Новгород: «Ремедиум Приволжье», 2015. — 40 с.

18. Черданцев, А.П. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных : руководство для врачей / А.П. Черданцев, М.П. Костинов, А.И. Кусельман. — М., 2013. — 96 с.

19. Черданцев, А.П. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных : руководство для врачей. Изд. 2-е, дополненное / А.П. Черданцев, М.П. Костинов, А.И. Кусельман. — М., 2014. — 112 с.

References

1. Kostinov M.P., Khromova E.A., Savisko A.A., et al. Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. *Consilium Medicum*. 2016, 18 (6): 59-62 [Rus].

2. Van Kerkhove M.D., Vandemaele K.A., Shinde V., et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A(H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011, 8 (7): e100105. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053.

3. Metodicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike grippa u beremennyh. Pod red. akademika RAN, professora O.I. Kiseleva. SPb. Izdatelsko-poligraficheskij kompleks «NP-Print», 2014 [Rus].

4. Tarbaeva D.A., Kostinov M.P., Iozefson S.A., et al. Clinical course and outcomes of influenza A (H1N1) 2009 in pregnant women. *J. of microbiology epidemiology and immunobiology*. 2011, 4: 71-76 [Rus].

5. Tarbayeva D.A., Kostinov M.P., Zagorodnyaya E.D., et al. The obstetric and perinatal outcomes of acute respiratory infection-complicated pregnancy in the second trimester of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2012, 2: 67-71 [Rus].

6. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I., et al. Vaccination against influenza A (H1N1) in pregnancy. *J. of microbiology epidemiology and immunobiology*. 2011, 4: 46–50 [Rus].

7. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Savisko A.A., et al. True and false reactions in pregnant women to introduction of influenza vaccine. *Problems of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2011, 10 (6): 44-48 [Rus].

8. Kostinov M.P., Mescheryakova A.K., Foshina E.P., et al. Clinical course of acute respiratory infection and the state of microbiocenosis of upper respiratory tract in pregnant women. *J. of microbiology epidemiology and immunobiology*. 2012, 5: 12-16 [Rus].

9. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Praulova D.A., et al. Influenza vaccination is a safe way to protect pregnant women and newborn infants from sequels of infection. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2015, 5: 69-74 [Rus].

10. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D., et al. Immunogenicity of adjuvant influenza vaccine for pregnant women. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017, 7 (2): 193-202 [Rus].

11. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I., et al. The level of antibodies to influenza viruses in children of the first months of life, born from mothers vaccinated during pregnancy. *Pediatrics. Journal of G.N. Speransky*. 2013, 92 (2): 86-91 [Rus].

12. Vакциnacija vзрослыh s bronholegocnojj patologiciej. Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. Kostinova M.P. M.: Art studija «Sozvezdie», 2013 [Rus].

13. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Semenova S.S., et al. Obstetric and perinatal outcomes among pregnant women after

influenza vaccination and after transferred respiratory infection. Gynecology. 2015, 14 (3): 43-46 [Rus].

14. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P. Health state of children born from pregnant women vaccinated against influenza. Pediatrics. Journal of G.N. Speransky. 2016, 95 (1): 67-71 [Rus].

15. Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., Sinitsyna M.N. The study of clinical safety of anti-influenza vaccination of the pregnant. Medical almanac. 2011, 17 (4): 120-122 [Rus].

16. Prikaz Ministerstva Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii N 125 n ot 21 marta 2014 g. «Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok i kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam (s izmen-

enijami na 16 ijunja 2016 goda)». <http://docs.cntd.ru/document/499086215>. Accessed: 07.07.2017.

17. Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., et al. Vakcinacija beremennyh protiv gripa. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. N.Novgorod: «Remedium Privolzhe», 2015 [Rus].

18. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vakcinoprofilaktika gripa u beremennyh. Rukovodstvo dlja vrachej. M., 2013 [Rus].

19. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vakcinoprofilaktika gripa u beremennyh. Rukovodstvo dlja vrachej. Izd. 2-e, dopolnennoj. M., 2014 [Rus].

Авторский коллектив

Костинов Михаил Петрович — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(495)917-41-49

Черданцев Александр Петрович — профессор кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета, д.м.н.; тел.: 8(8422)44-09-34

Шмитько Анна Дмитриевна — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-41-49

Протасов Андрей Дмитриевич — доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)260-33-61

Полищук Валентина Борисовна — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-41-49

Дементьева Юлия Назымовна — ассистент кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета; тел.: 8(8422)44-09-34

Костинова Аристица Михайловна — ординатор Института иммунологии; тел.: 8(499)372-10-04

Праулова Дарья Александровна — аспирант Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; тел.: 8(495)287-65-88