

© Костинов М.П., Черданцев А.П., 2015

М.П. Костинов¹, А.П. Черданцев²

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ГРУДНЫХ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ГРИППА БЕРЕМЕННЫХ

¹ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва;

²ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, РФ

M.P. Kostinov¹, A.P. Cherdantsev²

HEALTH STATE OF CHILDREN BORN FROM PREGNANT WOMEN VACCINATED AGAINST INFLUENZA

¹Scientific Research Institute of Vaccines and Sera n.a. I.I. Mechnikov, Moscow;

²Ulyanovsk State University, Russia

Проведено исследование антропометрических показателей, индекса Кетле 1, нервно-психического развития, характера вскармливания и частоты респираторных инфекций у 161 ребенка в первые 6 месяцев жизни, чьи матери во II и III триместрах беременности были вакцинированы против гриппа различными препаратами. Установлено, что введение инактивированных субъединичных вакцин против гриппа не вызывает развития необычных явлений или ухудшения течения беременности. Рождение детей без патологий зарегистрировано от 85,4 до 92% случаев вне зависимости от использования в период беременности вакцинного препарата или плацебо. Значения шкалы Апгар в 8–9 баллов у новорожденных отмечены в 80,9–94,3% случаев ($p>0,05$); индекс Кетле 1 – от $63,8\pm 1,22$ до $67,1\pm 1,03\%$ ($p>0,05$); грудное вскармливание – от 85,4 до 100% при рождении и 60–72,9% через 6 мес ($p>0,05$); нервно-психическое развитие сопоставимо среди наблюдаемых групп детей; респираторные инфекции – в 14,3–14,6% случаев у детей от привитых матерей против 25,7% ($p<0,05$) из группы плацебо. Иммунизация беременных во II и III триместрах с использованием иммуноадьювантных и безадьювантных вакцин против гриппа не влияет на показатели физиологической зрелости, периоды адаптации новорожденных, физическое и нервно-психическое развитие, характера вскармливания и сопровождается снижением заболеваемости респираторными инфекциями в 1,8 раза в первые 6 мес жизни.

Ключевые слова: вакцинация беременных, противогриппозные вакцины, новорожденные, показатели развития, вскармливание.

The article describes a study of anthropometric indices, index of Quetelet 1, neuropsychological development, feeding type and respiratory infections frequency in 161 infants during first 6 months of life, whose mothers were vaccinated against influenza in II and III trimesters of pregnancy. The study revealed, that administration of inactivated subunit influenza vaccine does not cause the development of unusual phenomena or deterioration during pregnancy. Children had no pathologies in 85,4 to 92% of cases, regardless of using vaccine or placebo during pregnancy. 8–9 points of Apgar score in infants were observed in 80,9–94,3% of cases ($p>0,05$); Quetelet index 1 – from $63,8\pm 1,22$ to $67,1\pm 1,03\%$ ($p>0,05$); breastfeeding – from 85,4 to 100%

Контактная информация:

Костинов Михаил Петрович – д.м.н., проф., засл. деятель науки РФ, зав. лаб. вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова
Адрес: Россия, 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., 5А
Тел.: (963) 782-35-23, E-mail: vaccinums@gmail.com
Статья поступила 24.08.15, принята к печати 23.09.15.

Contact Information:

Kostinov Mikhail Petrovich – Ph.D., Honored Worker of Science, Head of vaccinal and immunotherapy of allergic diseases Laboratory, Scientific Research Institute of Vaccines and Sera n.a. I.I. Mechnikov
Address: Russia, 105064, Moscow, Maly Kazennyi per., 5A
Tel.: (963) 782-35-23, E-mail: vaccinums@gmail.com
Received on Aug. 24, 2015, submitted for publication on Sep. 23, 2015.

at birth and 60–72,9% in 6 months ($p > 0,05$); psychological development is comparable among two observed groups; respiratory infections – in 14,3–14,6% of cases in children from vaccinated mothers against 25,7% ($p < 0,05$) in the placebo group. Immunization of pregnant women in II and III trimesters using immune adjuvanted and unadjuvanted influenza vaccine does not influence on the indicators of physiological maturity periods, newborn adaptation periods, physical and psychological development and type of feeding, and decrease frequency of respiratory infection on 1,8 times during first 6 months of life.

Keywords: vaccination of pregnant women, vaccines, newborns, development indicators, feeding.

Грипп является одной из основных причин заболеваемости и смертности среди беременных женщин и детей раннего возраста во всем мире. Доказана эффективность и безопасность иммунизации против гриппа лиц с различным состоянием здоровья, в т.ч. при беременности, с использованием инактивированных вакцин, в связи с чем рекомендовано ее проведение до начала сезона гриппа. Несмотря на существующие рекомендации ВОЗ, во многих странах, в т.ч. и в России, вакцинация от гриппа беременных недостаточно используется. Препятствиями внедрению широкой иммунизации являются недоступная информативность о бремени болезни и важности вакцинации, страх перед ответственностью и желание свести к минимуму вмешательства во время беременности [1].

Заболевание гриппом во время беременности оказывает негативное влияние на развитие плода [2–4]. Поэтому вакцинация беременных рассматривается как один из инструментов благоприятного воздействия на течение и исходы беременности, на что и указывает большинство авторов. Исследования, посвященные изучению индекса здоровья детей, рожденных от вакцинированных беременных, с оценкой массо-ростовых параметров, нервно-физического развития, характера вскармливания, недостаточны. Так, сообщается, что вакцинация в период беременности сопровождается снижением частоты рождения детей с низкой массой тела относительно гестационного возраста и увеличением средней массы тела при рождении [5]. Вакцинация беременных может отразиться на развитии новорожденных с эффективностью 36–92% в зависимости от изучаемого параметра [6].

Принимая во внимание, что дети первого полугодия не способны синтезировать специфические антитела на введение современных вакцин против гриппа, установлено, что единственным эффективным методом профилактики инфекции является иммунизация беременных, которые в последующем трансплацентарно передают IgG-антитела к вирусу гриппа. Материнские антитела способны защищать ребенка не более 6 месяцев до того срока, когда проведение вакцинации сопровождается продукцией специфических антител в протективных значениях, т.е. вакцинация оказывает необходимый иммунологический эффект. Об эпидемиологической эффективности проведения вакцинации против гриппа беременных по отношению к их младенцам свидетельствуют данные по уменьшению частоты

лихорадочных состояний новорожденных на 36% и на 69% случаев заболеваний гриппом, лабораторно подтвержденных [7]. Установлена 92% эффективность вакцинации беременных в предупреждении грипп-ассоциированных госпитализаций детей в первые 6 месяцев жизни [8]. Следовательно, вакцинация в период беременности эффективна в профилактике гриппа как для матери, так и для ребенка. Тем не менее возникает необходимость в проведении дополнительных исследований по оценке состояния здоровья детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных, что позволит всесторонне обосновать безопасность иммунизации.

Цель исследования – оценить состояние здоровья детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных, в течение первого полугодия жизни.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с разработанным Протоколом, утвержденным этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (от 18.01.2010), соответствующим национальному стандарту РФ. В период с 2010 по 2013 гг. на базе ГУЗ «Женская консультация № 2» и ГУЗ ГКБ № 1 «Перинатальный центр г. Ульяновска», ЦРБ г. Майна, ЦРБ п.г.т. Тереньга Ульяновской области осуществляли наблюдение за вакцинированными беременными и их детьми до 6-месячного возраста при соблюдении этических норм и рекомендаций ВОЗ и МЗ РФ.

Исследование являлось рандомизированным, плацебоконтролируемым, простым слепым, сравнительным на параллельных группах беременных и детей.

Вакцинация однократно проводилась в II и III триместрах беременности препаратом МоноГриппол плюс, содержащим 5 мкг штамма вируса гриппа А/Н1N1/ν (1-я группа – 43 женщины, наблюдалось 38 детей); Гриппол® плюс, содержащим по 5 мкг А/Н1N1/ν, А/Н3N2/, В (2-я группа – 50 женщин, 48 детей); Агриппал S1, содержащим по 15 мкг вышеуказанных трех штаммов вируса гриппа (3-я группа – 48 женщин, 42 ребенка); контрольная, получавшая препарат плацебо, буферно-солевой раствор (4-я группа – 41 женщина, 33 ребенка); 5-я группа – 49 небеременных, вакцинированных препаратом МоноГриппол плюс или Гриппол® плюс. Отечественные субъединичные инактивирован-

ные иммуноадьювантные вакцины МоноГриппол плюс и Гриппол® плюс содержат по 500 мкг Полиоксидония (ООО ФК «Петровакс»), в отличие от субъединичной инактивированной (безадьювантной) вакцины Агриппал S1 («Novartis Vaccines and Diagnostic», Италия).

Наблюдение проводилось за меньшим количеством детей, чем родились, поскольку из дальнейшего исследования выбыли дети согласно критериям исключения по Протоколу или в результате отказа родителей.

Средний возраст женщин в группах составил $25,1 \pm 0,7$ лет (1-я группа), $23,3 \pm 0,4$ лет (2-я группа), $27,8 \pm 0,6$ лет (3-я группа), $24,1 \pm 0,3$ лет (4-я группа), $23,1 \pm 0,4$ лет (5-я группа) соответственно ($p > 0,05$).

В соответствии с Протоколом, Национальным стандартом РФ и Международной практике клинических исследований GCP беременным в динамике исследования изучены определенные параметры оценки клинической безопасности вакцинации, общие и биохимические анализы крови, мочи, гормоны беременности, цитокиновый профиль, маркеры фетоплацентарного комплекса, основные классы общих иммуноглобулинов, уровни поствакцинальных антител. Фетометрические исследования в акушерском мониторинге за развитием плода проводили на 21–22-й и 33–35-й неделях беременности.

При наблюдении и исследовании детей придерживались этических требований, предъявляемых к проведению биомедицинских исследований, опираясь на положения, изложенные в Приказе № 370 МЗ РФ. Осмотр детей в первые дни жизни проводили совместно с неонатологами родильных домов. Оценивали основные признаки функциональной и морфологической зрелости новорожденных (шкала Апгар). Всем младенцам в родильном доме проводили нейросонографию и УЗИ сердца. Оценивали основные антропометрические показатели: масса тела, длина тела, окружность головы, окружность груди. Рассчитывали массо-ростовой индекс (Кетле I), за нормальные показатели принимали значение от 60 до 80 усл. ед. В 3 и 6 месяцев изучали показатели физического развития с использованием центильных коридоров. Распределение массо-ростовых значений, укладывающихся в 25–75 коридоры, рассматривали как среднегармоничный показатель [9]. Выполняли комплексную оценку нервно-психического развития групп здоровья [10], учитывали характер вскармливания и частоту респираторных инфекций.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы AtteStat 10.2.0, интегрированной в среду Excel (2003) с использованием параметрических и непараметрических методов статистики. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность полученных результатов оценивали при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Оценка безопасности вакцинации против гриппа для беременных. Несмотря на использование вакцин с различным по количественному составу штаммов вируса гриппа – моновалентная

(МоноГриппол плюс), трехвалентные (Гриппол® плюс и Агриппал S1), поствакцинальный период у беременных имел благоприятное течение. Ни в одном случае у привитых не было выявлено развития необычных явлений и по переносимости вакцинации не отличающихся от беременных из группы плацебо и небеременных женщин. Единственным отличием между вакцинированными и группой плацебо явилось развитие слабовыраженных местных реакций в первые дни после иммунизации, регистрируемых в 8% случаев (2-я группа), 10,4% (3-я группа) против 4,9% ($p < 0,05$) среди беременных, получавших буферно-солевой раствор. Вакцинация не отразилась на клиническом течении беременности, поскольку симптомы, характерные для данного периода гестации, были сопоставимы среди привитых и непривитых женщин.

Физиологические роды и рождение детей без патологии регистрировались в 1-й группе в 90,7–88,4% случаев; во 2-й группе – в 96–92%; в 3-й группе – в 89,5–87,5%; в 4-й группе – в 85,4–85,4% соответственно без различия среди сравниваемых групп беременных и новорожденных детей.

Сравнительная клиническая характеристика детей, рожденных женщинами, вакцинированными во время беременности против гриппа разными субъединичными препаратами. Оценка параметров развития детей от матерей, иммунизированных в II и III триместрах беременности, является одним из важнейших положений, подтверждающих безопасность вакцинации и оправданную стратегию профилактики гриппозной инфекции для данного контингента женщин.

Данные по раннему неонатальному периоду в сравниваемых группах детей свидетельствуют об относительно сопоставимом состоянии здоровья новорожденных. Так, высокие значения шкалы Апгар (8–9 баллов) в 1-й группе (92,1%), во 2-й группе (87,5%) и в 3-й группе (80,9%) характеризуют то, что основная часть детей в момент рождения имеет хорошие показатели функциональной зрелости. Ни в одной группе детей признаков перинатальной заболеваемости не зарегистрировано. Период адаптации у наблюдаемых новорожденных протекал без осложнений.

Грудное вскармливание было доминирующим на протяжении всех периодов наблюдения во всех клинических группах. Наибольшее количество кормящих женщин (100%) в неонатальном периоде отмечалось в 1-й группе вакцинированных, в то время как во 2-й и 3-й группах этот показатель был несколько ниже – 85,4 и 92,9% соответственно. В дальнейшем число детей, получавших только материнское молоко, постепенно сокращалось: 92,1% в 3 мес и 65,8,6% в 6 мес – 1-я группа; 85,4% в 3 мес и 72,9% в 6 мес – 2-я группа; 83,3% в 3 мес и 69% в 6 мес – 3-я группа. Различия между сравниваемыми группами недостоверны.

Сравнительный анализ результатов оценки

Физическое развитие детей, родившихся от вакцинированных матерей

Показатели, М±m	Дети, рожденные матерями 1-й группы МоноГриппол плюс (n=38)			Дети, рожденные матерями 2-й группы Гриппол® плюс (n=48)			Дети, рожденные матерями 3-й группы Агриппал S1 (n=42)		
	при рождении	3 мес	6 мес	при рождении	3 мес	6 мес	при рождении	3 мес	6 мес
Масса тела, г	3355,8 ±187,4	5761,3 ±122,3	7341,1 ±110,2	3277,5 ±253,9	5699,6 ±174,6	7401,6 ±133,7	3347,2 ±201,3	5782,2 ±231,2	7511,4 ±248,3
Длина тела, см	51,20 ±0,96	58,60 ±1,12	65,10 ±1,41	51,11 ±0,82	59,72 ±1,28	67,01 ±1,78	50,89 ±0,73	60,15 ±1,03	66,82 ±1,35
Окружность головы, см	34,61 ±0,88	39,20 ±1,42	43,37 ±1,15	34,79 ±0,52	39,68 ±0,74	43,55 ±0,83	34,44 ±0,12	39,27 ±0,14	43,81 ±0,41
Окружность груди, см	33,76 ±0,69	38,11 ±1,37	44,42 ±1,93	33,52 ±0,42	39,46 ±1,69	44,17 ±1,37	33,59 ±0,16	39,88 ±0,39	44,48 ±1,02

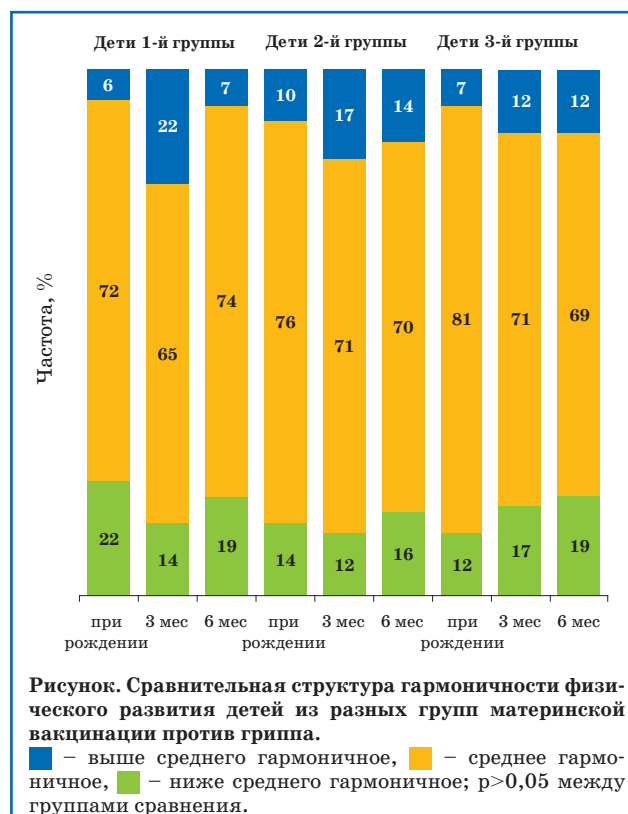
p>0,05 между группами сравнения по всем значениям.

физического развития по основным антропометрическим критериям показал, что значения массы и длины тела в разные периоды осмотра во всех группах детей соответствовал средним коридорам (25–50–75) центильных рядов (см. таблицу). При этом массо-ростовое отношение (индекс Кетле I) у новорожденных 1-й группы составлял $65,1 \pm 0,67$, 2-й группы – $63,8 \pm 1,22$ и 3-й группы – $65,5 \pm 1,72$ ($p > 0,05$).

Структура пропорциональности физического статуса детей в сравниваемых группах была в целом идентичной (см. рисунок). Большая часть обследуемых в контрольные сроки наблюдения имели средние гармоничные показатели, что отражает популяционную зрелость физического развития детей первых месяцев жизни. У незначительного процента младенцев выявлялось ниже и выше среднего гармоничное развитие, рассматриваемое как вариант конституциональной нормы. Детей с диспропорциональным (дисгармоничным) физическим развитием в изучаемых группах не выявлено.

Сравнение размеров окружностей головы и грудной клетки во всех клинических группах показывает сопоставимые значения (см. таблицу), в общем контексте с другими данными свидетельствующие о единых темпах физического развития младенцев первых 6 месяцев жизни, независимо от ранее проведенной вакцинации против гриппа во время беременности их матерям.

Оценка нервно-психического развития (НПР) детей из групп материнской вакцинации в сравнении с детьми плацебо-контроля не выявляла каких-либо особенностей. Среди детей первых 6 месяцев жизни, родившихся от женщин, привитых во время беременности моновалентной вакциной против гриппа, отсутствие изменений в НПР имели 81,6% детей. В смежных клинических группах этот показатель составил 83,3% (2-я группа) и 78,6% (3-я группа) младенцев ($p > 0,05$ между всеми группами сравнения). В структуре единичных нарушений НПР преобладали двигательные расстройства (18,4% – 1-я



группа; 14,6% – 2-я группа; 11,9% – 3-я группа), которые не превышают среднестатистическую частоту выявляемой неврологической патологии в данной возрастной категории детей.

Инфекционная респираторная заболеваемость у детей за первые 6 месяцев жизни в 1-й группе (21,1% случаев) существенно не отличалась от детей из группы плацебо-контроля (25,7% случаев). В то же время аналогичный параметр во 2-й группе (14,6%) и 3-й группе (14,3%) показывает достоверно более низкие значения ($p < 0,05$). Полученные данные совпадают с результатами исследований других авторов [7, 11], согласно которым дети, рожденные женщинами, вакцинированными против гриппа во время беременности, в первые месяцы жизни имеют более низкие показатели общей инфекционной заболеваемости.

Заключение

Таким образом, вакцинация женщин, во II и III триместрах беременности современными инактивированными субъединичными вакцинами не оказывает влияния на ранний неонатальный период их детей, течение которого не отличалось от новорожденных группы плацебо-контроля. В динамике первого полугодия жизни отмечаются сопоставимые темпы физического и нервно-психического развития младенцев всех сравниваемых групп, большинство из которых имели средние гармоничные показатели.

Иммунизация во время беременности трех-

валентными субъединичными вакцинами против гриппа способствует достоверному уменьшению частоты общей респираторной инфекционной патологии негриппозной этиологии у детей первых 6 месяцев жизни.

Следовательно, вакцинация против гриппа в II–III триместрах гестации не оказывает влияние на клиническое течение беременности, грудное вскармливание, физическое, нервно-психическое развитие детей и снижает в 1,8 раза частоту респираторных инфекций в первые 6 месяцев жизни до начала срока специфической профилактики гриппа у детей.

Литература

1. Blanchard-Rohner G, Siegrist CA. Vaccination during pregnancy to protect infants against influenza: why and why not? *Vaccine*. 2011; 29 (43): 7542–7550.
2. McNeil SA, Dodds LA, Fell DB, et al. Effect of respiratory hospitalization during pregnancy on infant outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011; 204 (6) (Suppl.): S54–S57.
3. Omer SB, Goodman D, Steinhoff MC, et al. Maternal influenza immunization and reduced likelihood of prematurity and small for gestational age births: a retrospective cohort study. *PLoS Medicine*. 2011; 8 (5): e1000441.
4. Deinard AS, Ogburn PJr. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981; 140 (3): 240–245.
5. Steinhoff MC, Omer SB, Roy E, et al. Neonatal outcomes after influenza immunization during pregnancy: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal*. 2012; 184 (6): 645–653.
6. Ortiz JR, Englund JA, Neuzil KM. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: a review of the evidence to inform policy decisions. *Vaccine*. 2011; 29: 4439–4452.
7. Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 359: 1555–1564.
8. Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51 (12): 1355–1361.
9. Практические навыки педиатра: Практическое пособие. Чичко М.В., ред. Минск: Книжный дом, 2005: 848 с.
10. Доскин В.А., Макарова З.С. Многофакторная оценка состояния здоровья детей раннего возраста. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2006; 6: 30–37.
11. 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 p.

РЕФЕРАТЫ

ВНУТРИУТРОБНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА, РАЗМЕРЫ ГОЛОВЫ ПРИ РОЖДЕНИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫМИ

Цель исследования – установить, является ли малая окружность головы (ОГ) и/или масса тела (МТ) причиной неврологических симптомов у глубоко недоношенных детей. Для этого были проанализированы данные о 2442 младенцах, рожденных между 26-й и 32-й неделями беременности, в 9 регионах Франции в 1997 г. В возрасте 5 лет 1395 детей прошли исследование когнитивных функций и у 1315 детей в возрасте 8 лет были изучены показатели успеваемости. Симметричное ограничение роста (СОГ) определялось ОГ и МТ < 20 перцентилей и в том же диапазоне. При асимметричном ограничении роста учитывали ОГ и МТ < 20 перцентилей. Среди новорожденных было отмечено 2 вида асимметричного ограничения роста: ограничение роста головы (ОРГ) и ограничение прибавки веса (ОПВ). Результаты исследования показали, что по сравнению с ровесниками по гестационному возрасту СОГ значительно чаще становилось причиной младенческой смертности (ОШ 1,65, 95% ДИ 1,01–2,71 и ОШ

2,61, 95% ДИ 1,46–4,68 соответственно), а также приводило к низкой успеваемости в учебе (ОШ 1,79; 95% ДИ 1,13–2,83). ОРГ часто приводило к тяжелой когнитивной недостаточности (ОШ 2,07, 95% ДИ 1,15–3,74). Анализ ОПВ не выявил значимых связей с когнитивными функциями или школьной успеваемостью, несмотря на высокий уровень младенческой смертности. СОГ у недоношенных детей часто является причиной младенческой смертности, нарушения когнитивных функций и низкой успеваемости в учебе. При асимметричном ограничении роста результаты отличались в зависимости от ОГ. ОРГ приводит к нарушению когнитивных функций, а ОПВ – нет.

Isabelle Guellec, Stephane Marret, Olivier Baud, Gilles Cambonie, Alexandre Lapillonne, Jean-Christophe Roze, Jeanne Fresson, Cyril Flamant, Marie-Laure Charkaluk, Catherine Arnaud, Pierre-Yves Ancel. *The Journal of Pediatrics*. 2015; 167 (5): 975–981.