

ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ И ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

© Коллектив авторов, 2016

М.П. Костинов¹, А.П. Черданцев², Д.А. Праулова³, А.М. Костинова⁴, В.Б. Полищук¹

АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПЛОДА ИММУНОАДЪЮВАНТНЫХ ВАКЦИН ПРОТИВ ГРИППА У БЕРЕМЕННЫХ

¹ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва; ²ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск; ³ФГБУ «Национальный научно-практический центр ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва; ⁴ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

Цель – изучение клинической переносимости иммуноадъювантных и безадъювантной субъединичных вакцин против гриппа у беременных и их влияния на параметры развития плода. Проведено рандомизированное, плацебо-контролируемое, простое слепое, сравнительное наблюдение в 3 группах – 128 беременных, привитых различными субъединичными инактивированными вакцинами против гриппа в II–III триместре, и контрольной (плацебо) – 41 беременная – без вакцинации. Сравнивали данные УЗИ-мониторинга плода в динамике внутриутробного развития, показатели маркеров фетоплацентарного комплекса и клиническое течение поствакцинального периода у беременных. Системные поствакцинальные реакции как в 1-й группе 38 привитых моновалентной вакциной Моно Гриппол плюс (5 мкг А/Н1N1v штамма вируса гриппа +500 мкг Полиоксидония), так и во 2-й группе 48 беременных – трехвалентной Гриппол плюс (А/Н1N1v, А/Н3N2 и В по 5 мкг каждого штамма вируса гриппа +500 мкг Полиоксидония), и 3-й группе 42 вакцинированных безадъювантным препаратом Агриппал S1 (по 15 мкг каждого из выше указанных трех штаммов вируса гриппа) были сопоставимы с контрольной, плацебо – 41 беременной, получавших буферно-солевой раствор. Они характеризовались: 1) головными болями (19,5%); 2) болями в животе (14,6%); 3) повышением температуры тела не более 38 °С (2,3–6%); 4) артралгией (4,9%); 5) диареей (2,4%). При этом у вакцинированных моновалентной вакциной частота утомляемости, головокружений, тошноты и миалгий регистрировалась ниже, чем в группе плацебо ($p < 0,05$). Фетометрия плода, проводимая во II (21–22-я недели) и в III (33–35-я неделя) триместрах гестации, не выявила различий в сравниваемых группах. Основные показатели эмбриогенеза: сывороточный α -фетопротейн, хорионический гонадотропин человека, трофобластический β_1 -гликопротеин не изменялись в течение месяца после вакцинации и не зависели от типа вводимой вакцины против гриппа. Вакцинация беременных в II–III триместре с применением иммуноадъювантных и безадъювантной субъединичных вакцин против гриппа не влияет на течение беременности и темпы внутриутробного развития плода.

Ключевые слова: вакцинация беременных во II–III триместре, иммуноадъювантные вакцины против гриппа, безопасность вакцинации, плод, маркеры фетального комплекса, фетометрия плода.

Цит.: М.П. Костинов, А.П. Черданцев, Д.А. Праулова, А.М. Костинова, В.Б. Полищук. Анализ безопасности применения для плода иммуноадъювантных вакцин против гриппа у беременных. *Педиатрия*. 2017; 96 (1): 91–96.

Контактная информация:

Костинов Михаил Петрович – д.м.н., проф., заслуженный деятель науки РФ, зав. лабораторией 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 11.10.16, принята к печати 20.12.16.

Contact Information:

Kostinov Mikhail Petrovich – MD., prof., Honored Worker of Science, Head of vaccination and immunotherapy of allergic diseases laboratory, I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
Address: Russia, 105064, Moscow, Maliy Kazenniy per., 5A
Tel.: (963) 782-35-23, **E-mail:** vaccinums@gmail.com
Received on Oct. 11, 2016, submitted for publication on Dec. 20, 2016.

ANALYSIS OF SAFETY FOR FETUS OF IMMUNOADJUVANT INFLUENZA VACCINES IN PREGNANT WOMEN

¹I. I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow; ²Ulyanovsk State University, Ulyanovsk;

³Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow;

⁴Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia

Objective of the research – to study clinical tolerability of immunoadjuvant and unadjuvanted subunit influenza vaccines in pregnant women and their impact on fetus development parameters. A randomized, placebo-controlled, single-blind, comparative observation was performed in 3 groups: 128 pregnant women were vaccinated with different inactivated subunit influenza vaccines in the II–III trimester and control group (placebo) – 41 pregnant women – without vaccination. Ultrasound fetal monitoring in the dynamics of intrauterine growth, indicators of fetoplacental complex markers and clinical course of the post-vaccination period in pregnant women were compared. Systemic reactions after vaccination in the 1st group of 38 vaccinated by monovalent vaccine Mono Grippol plus (5 ug A/H1N1v influenza virus strain 500 mcg Polyoxidonium), and in the 2nd group of 48 pregnant women vaccinated by trivalent Grippol plus (A/H1N1v, A/H3N2 and B 5g of each strain of influenza virus +500 mcg Polyoxidonium), and 3rd group of 42 vaccinated by unadjuvanted Agrippal S1 (15 mcg of each influenza virus strains listed above) were comparable to the control group, placebo – 41 pregnant receiving buffer saline. They were characterized by: 1) headache (19,5%); 2) abdominal pain (14,6%); 3) body temperature increase not more than 38 °C (2,3–6%); 4) arthralgia (4,9%); 5) diarrhea (2,4%). Vaccinated by monovalent vaccine woman had less fatigue, dizziness, nausea and myalgia than in placebo group (p<0,05). Fetus fetometry on II (21–22 weeks) and III (33–35 week) trimesters of gestation, revealed no difference in two groups. Key indicators of embryogenesis: serum α -fetoprotein, human chorionic gonadotropin, trophoblastic β_1 -glikoprotein did not changed with in one month after vaccination and were not dependent on the type of administered influenza vaccine. Vaccination of pregnant women using immunoadjuvant and unadjuvanted subunit vaccines does not affect pregnancy course and fetal development.

Keywords: vaccination of pregnant women in II–III trimester immunoadjuvant influenza vaccine, vaccine safety, fetus, fetal markers complex, fetus fetometry.

Quote: M.P. Kostinov, A.P. Cherdantsev, D.A. Praulova, A.M. Kostinova, V.B. Polischuk. Analysis of safety for fetus of immunoadjuvant influenza vaccines in pregnant women. *Pediatrics*. 2017; 96 (1): 91–96.

Вопрос вакцинировать или нет против гриппа беременных, всегда вызывает озабоченность у специалистов различных профилей. Сомнения чаще всего возникают из-за отсутствия сведений, знаний по проблеме и насыщенности информацией, основанной на домыслах, а не на доказательствах о пользе или вреде вакцинации. Грипп, как инфекцию, приводящую к опасным для человечества последствиям, в целом не принимают всерьез, а противники такой целенаправленной, научно обоснованной, безальтернативной процедуры, как вакцинация, превалируют в общей популяции. В конечном счете население, в т.ч. и беременные, оказываются наедине с судьбой везения или страдания.

Новый всплеск научных публикаций по течению гриппа у беременных и успехи в вакцинировании отмечены после 2010 г., когда вспыхнула очередная пандемия гриппа. Авторы обратили внимание на то, что до недавнего времени система мониторинга осложненных форм гриппа у беременных, их госпитализация во время сезонных эпидемий гриппа были недостаточны, поскольку таких больных не включали в особую

группу наблюдения, а все случаи заболевания гриппом у беременных относили в общую статистику инфекционной заболеваемости населения [1]. Соответственно течению инфекции у беременной не придавали внимания. Наблюдение за госпитализированными беременными с респираторной инфекцией в 1994–2000 гг. в Канаде показали, что около 300 случаев в год были связаны с лабораторно подтвержденным гриппом, 140 из которых приходилось на женщин с сопутствующей акушерской патологией. При этом частота госпитализаций таких женщин составила 150:100 000 всех беременных женщин в год. Наиболее часто госпитализировали беременных с бронхиальной астмой – 450:100 000 беременных [2]. При этом и другие соматические заболевания, такие как сахарный диабет, увеличивают частоту госпитализаций в 3–10 раз по сравнению с небеременными [3–5]. Доказано, что даже здоровые женщины, находящиеся на III триместре беременности, имеют такие же риски по тяжести течения респираторной инфекции, что небеременные женщины с сопутствующей хронической патологией [6].

У беременных, инфицированных гриппом в III триместре, чаще происходят преждевременные роды, у них наблюдали более тяжелое течение гриппа, развитие вторичной пневмонии с госпитализацией в отделение интенсивной терапии [7]. Также течение гриппа в III триместре беременности потребовало более частого (в 15–67% случаев) применения в родовспоможении кесарева сечения [8, 9].

По данным Австралийской системы наблюдения, из 60 описанных случаев гриппа А/Н1N1v у беременных осложнения зарегистрированы в виде мертворождения у 7%, младенческой смерти у 5%, преждевременных родов у 37% и рождения детей, нуждающихся в помещении в палаты интенсивной терапии, в 57% случаев [8].

Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что вакцинация против гриппа беременных в период ожидаемой эпидемической сезонной инфекции является одним из приоритетных направлений в снижении числа осложнений и смертности у беременных и новорожденных детей. Однако осуществление на практике такого мероприятия затрудняется тем, что необходимо постоянно доказывать и обновлять известные результаты по переносимости вакцинации беременными и отсутствию нежелательного влияния на течение и исходы беременности и развитие плода. Наблюдения за вакцинированными беременными показали, что значительно сократилась заболеваемость или существенно снизилось число случаев течения гриппа с выраженными респираторными нарушениями и явлениями интоксикации. Кроме того, вакцинация во время беременности уменьшала материнскую заболеваемость и смертность [6, 10]. Анализ поствакцинального периода у беременных показал, что число неблагоприятных эффектов при использовании инактивированных вакцин против гриппа достаточно невелико, что никак не отражается на здоровье женщин [11]. В проспективных исследованиях состояния здоровья беременных после введения вакцин против гриппа делаются выводы, что современные препараты безопасны в использовании [7, 10]. Эти выводы подтверждают и работы, проведенные в 2000–2003 гг. при вакцинации 2 млн беременных, когда было зарегистрировано всего 20 неблагоприятных событий, большинство из которых не повлияло на здоровье женщин и не отразилось на дальнейшем течении беременности [12, 13].

В Российской Федерации вакцинация против гриппа беременных включена в Национальный календарь профилактических прививок с 2014 г. При реализации на практике нередко возникают вопросы о безопасности отечественных вакцин и их клинической переносимости в сравнении с зарубежными аналогами.

Цель исследования – изучение клинической переносимости иммуноадьювантных и безадьювантных субъединичных вакцин против гриппа у беременных и их влияния на параметры развития плода.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили при соблюдении всех существующих правовых норм согласно Национальному стандарту РФ и клинических исследований GCP в соответствии с протоколом, утвержденным этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета. Исследование являлось рандомизированным, плацебо-контролируемым, простым слепым, сравнительным на группах беременных. Наблюдение за беременными до и после вакцинации проводили после подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании совместно с врачом акушером-гинекологом.

Для вакцинации использовали две вакцины отечественного производства – МоноГриппол плюс – 1-я группа и Гриппол плюс – 2-я группа производства НПО Петровакс Фарм, Россия, а также Агриппал S1 – 3-я группа, производства Novartis Vaccines and Diagnostics, Италия. Штаммы вируса гриппа А и В соответствовали эпидемическим сезонам 2009–2010, 2010–2011, 2011–2012 гг. и были одинаковыми в течение 3 лет. В составе вакцины МоноГриппол плюс содержится только 5 мкг штамма вируса гриппа А/Н1N1v, а в вакцине Гриппол плюс – дополнительно по 5 мкг штаммов А/Н3N2 и В. В состав каждой вакцины также входит 500 мкг иммуноадьюванта Полиоксидония. Субъединичная вакцина Агриппал® S1 содержит по 15 мкг всех 3 штаммов вируса гриппа, указанных выше. Вакцины вводили во II–III триместрах гестации однократно в соответствии с инструкцией по применению препарата.

1-ю группу составили 43 беременных в возрасте $25,1 \pm 0,7$ лет, 2-ю группу – 50 беременных в возрасте $23,3 \pm 0,4$ лет, 3-ю группу – 48 беременных в возрасте $27,8 \pm 0,6$ лет. Женщинам 4-й группы (плацебо) вводили фосфатно-солевой буфер в дозе 0,5 мл. В исследование вошли беременные, не имеющие отягощенного акушерского анамнеза и без сопутствующих заболеваний. Наблюдение и исследования проводили в течение месяца после вакцинации, а также до поступления в родильный дом.

Клиническое наблюдение включало оценку местных и системных (общих) реакций, возникших в течение 1 мес после вакцинации, а также анализировали присоединение респираторных инфекций и течение беременности.

Фетометрические исследования проводили на 21–22-й и 33–35-й неделях беременности с использованием ультразвукового диагностического аппарата экспертного уровня – Toshiba Aplio MX. Определяли и рассчитывали: бипариетальный размер (БПР), лобнозатылочный размер (ЛЗР), окружность головы (ОГ), окружность живота (ОЖ), примерный вес плода (РП), отношение длины бедра к окружности живота (ДБ/ОЖ). В оценке полученных показателей использовали общепринятые рекомендации [14]. Маркеры фетоплацентарного комплекса: сывороточный α -фетопротейн (АФП), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), трофобластический β_1 -гликопротеин (ТБГ1 β) исследовали с использованием иммуноферментных тест-систем ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

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

Наблюдение за вакцинированными беременными в ранние (до 7 дней) и отдаленные (до 30 суток) сроки не выявило развития каких-либо необычных явлений, связанных с введением различных вакцинных препаратов.

Следует отметить, что специфические местные реакции (на примере уплотнения в месте введения препарата) регистрировались как при использовании моновалентной вакцины (4,7%), так и трехвалентных вакцин (8–9% соответственно, $p < 0,05$), а также в группе «плацебо» (2,4%) и не требовали назначения каких-либо препаратов. Системные реакции – повышение температуры тела не более 38°C – выявлялись в 2,3–6% случаев ($p > 0,05$), не отличаясь при этом (2,4%) от группы «плацебо». Важно отметить, что в раннем периоде после вакцинации были отмечены и другие системные реакции: утомляемость (29,3%), артралгии (4,9%), миалгии (7,3%), головные боли (19,5%), головокружение (12,2%), тошнота (12,2%), боли в животе (14,6%), диарея (2,4%), боль в горле (4,9%), также встречаемые и в группе «плацебо», носили психологический характер и никак не были связаны с введением буферно-солевого раствора. Вышеуказанные системные реакции регистрировались и в группах вакцинированных, при этом утомляемость, миалгии, головокружение, тошнота – даже с меньшей частотой ($p < 0,05$) у беременных, получавших моновалентную вакцину. Через 8–30 дней после вакцинации характер системных реакций был аналогичен отмеченным в течение 1-й недели и не отражался на течении беременности, вне зависимости вводилась вакцина или буферный раствор. Можно предположить, что системные реакции чаще являются специфическими клиническими проявлениями периода беременности.

Наблюдение за беременными с момента вакцинации до поступления в родильный дом не

выявило развития респираторных инфекций среднего и тяжелого течения. В основном отмеченные катаральные явления со стороны слизистых оболочек верхних дыхательных путей были слабовыраженными и сопоставимыми среди всех пациенток. Они не обращались к терапевтам и акушерам-гинекологам и самостоятельно проводили только общесимптоматическое лечение. Можно предположить причинно-следственную связь между низким уровнем респираторной заболеваемости у беременных и соблюдением рекомендаций личной гигиены в профилактике инфекций, предложенными клиницистами при получении информированного согласия на участие в исследовании.

Характеристика внутриутробного развития детей в поствакцинальном периоде у беременных. Развитие детей во внутриутробном периоде оценивали по морфометрическим характеристикам, полученным при ультразвуковом сканировании во II (21–22-я неделя) и III (33–35-я неделя) триместрах гестации. Поскольку фетометрия является обязательным исследованием в акушерской практике, позволяющим устанавливать соответствие размеров плода срокам беременности, оценивать темпы его роста, диагностировать задержку развития и врожденные пороки, были использованы общепринятые критерии зрелости плода [14]. Показатели фетометрии, полученные при УЗИ-мониторинге развития плода во II и III триместрах беременности у вакцинированных женщин, не выявили межгрупповых различий по основным ключевым параметрам (табл. 1). Колебания значений, которые отражены в табл. 1, не носят статистической достоверности и укладываются в границы допустимых погрешностей и не отличаются от 4-й группы беременных (плацебо). Следовательно, физическое развитие плода у женщин, привитых разными субъединичными вакцинами против гриппа во II и III триместрах беременности, соответствовало гестационному возрасту.

Характеристика фетоплацентарного комплекса в поствакцинальном периоде у беременных. Маркеры фетоплацентарного комплекса являются интегративными показателями развития плода и функционирования плаценты. Исследование трех ключевых белков (ТБГ, АФП, ХГЧ) в сыворотке крови беременных в динамике

Таблица 1

Сравнительные данные УЗИ-мониторинга плода в динамике внутриутробного развития ($M \pm m$)

Показатели	1-я группа (n=38)		2-я группа (n=48)		3-я группа (n=42)	
	21–22	33–35	21–22	33–35	21–22	33–35
Сроки гестации, нед	21–22	33–35	21–22	33–35	21–22	33–35
БПР, мм	53,18±3,2	87,81±5,52	54,04±2,7	89,11±5,31	52,56±2,62	81,49±6,53
ЛЗР, мм	73,87±8,11	111,67±12,9	70,07±7,42	109,8±14,2	68,55±8,12	106,12±11,4
ОГ, мм	188,12±13,72	313,01±24,18	183,9±11,86	304,21±38,73	180,87±18,66	301,01±21,74
ОЖ, мм	162,81±17,08	311,6±18,57	170,11±15,98	295,9±21,07	175,44±16,08	298,3±33,15
Примерный вес плода, г	527,1±92,31	2539,4±437,1	504,7±96,01	2489,7±367,3	489,5±110,1	2595,2±455,1
Длина бедра/ОЖ · 100%	21,54±0,57	22,04±0,44	19,49±0,86	23,13±0,78	20,26±0,93	22,96±1,04

$p > 0,05$ между группами сравнения по всем показателям.

Сравнительная характеристика показателей маркеров фетоплацентарного комплекса в поствакцинальном периоде у беременных, привитых против гриппа разными препаратами ($M \pm m$)

Параметры			Ряд	ТБГ, нг/мл	АФП, МЕ/мл	ХГЧ, МЕ/мл
Перед вакцинацией	1-я группа	всего	1	104,77±19,8	71,03±10,26	37,09±5,15
	2-я группа	всего	2	74,91±9,56	73,61±9,46	45,94±10,68
	3-я группа	всего	3	93,79±11,47	85,72±11,19	37,17±6,26
Через 7 дней после вакцинации	1-я группа	всего	4	97,93±20,97	60,05±13,39	36,51±4,62
	2-я группа	всего	5	72,69±11,89	69,59±7,62	39,74±8,22
	3-я группа	всего	6	88,04±15,46	81,09±17,88	40,43±3,1
Через 30 дней после вакцинации	1-я группа	всего	7	124,85±14,43	98,65±8,33	29,52±3,62
	2-я группа	всего	8	109,17±10,81	100,43±11,01	33,84±7,55
	3-я группа	всего	9	118,21±13,99	110,84±11,19	29,24±5,2

$p_{2-3} < 0,05$ – различие между группами сравнения.

поствакцинального периода (7 и 30 дней) не выявило отличия между группами сравнения (табл. 2). Исключение составило достоверное различие содержания исходного уровня ТБГ у беременных 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$). В то же время в последующие сроки контроля ни по одному параметру беременные, получавшие разные вакцины против гриппа, не отличались, так же, как и от группы плацебо.

Исходы беременности. В 1-й группе у 43 вакцинированных беременных физиологические роды отмечены в 39 (90,7%) случаях; во 2-й группе – у 50 беременных – в 48 (96%) случаях; в 3-й группе – у 48 беременных – в 43 (89,5%) случаях, не различающиеся между ними и группой плацебо – у 41 беременной (буферный раствор) – в 35 (85,4%) случаях. Соответственно невынашивание регистрировалось в 0, 2, 2,1 и 2,4% случаев; преждевременные роды – в 9,3, 2, 8,3 и 7,3% случаев, что не отличалось от показателя частоты, регистрируемого в общей популяции по Ульяновскому региону (5,8%) – месту проведения исследования в 2009–2012 гг. Об отсутствии влияния инактивированных вакцин против гриппа на течение и исходы беременности свидетельствуют и последние данные ретроспективного когортного исследования по изучению частоты мертворожденности с изучением этиологии, результатов вскрытия и патологии плаценты после вакцинации матери против гриппа во время беременности в течение 5 сезонов гриппа октябрь 2003–март 2008 [15]. Среди 8690 вакцинированных беременных мертворождение произошло у 30 женщин (0,35%), и этот показатель был сопоставим с показателем 436 мертворожденных младенцев, рожденных 76 153 женщинами, которые не были привиты (0,57%). По сравнению с непривитыми матерями, среди вакцинированных матерей, имеющих мертворожденного ребенка, было больше пренатальных посещений врача, и значительно чаще они имели осложнения беременности, такие как астма, гипертония или сахарный диабет, требующие от них наблюдения в акушерской кли-

нике. Вакцинированные женщины, родившие мертворожденного ребенка, имели значительно более высокий гестационный возраст на момент родов по сравнению с непривитыми женщинами (35,6±4,5 против 32,8±6,1 нед соответственно, $p = 0,003$). Причины мертворождения были установлены на основании использования результатов вскрытия и с информацией из медицинских записей. Авторы делают заключение, что связи между установленными причинами мертворождения при сравнении вакцинированных и невакцинированных женщин не выявлено.

Заключение

На основании полученных результатов независимых исследований ВОЗ и ЕС по вакцинации против гриппа женщин в разные сроки беременности и детей разного возраста были сформированы отчеты, которые легли в основу согласительного Документа Европейского центра контроля и профилактики болезней, целью которого явилось информационное обеспечение государств-членов ЕС для правильного и обоснованного принятия решения по регулярной сезонной вакцинации против гриппа указанных групп населения [1]. Эксперты считают, что в странах, где почти все взрослое население наблюдается у терапевта, врач должен быть своевременно оповещен о появлении беременной на курируемом участке. Терапевт должен приглашать беременную в лечебное учреждение и контролировать ход выполнения вакцинации. Другим путем достижения желаемой вакцинации беременных является работа с женщинами через врачей акушерско-гинекологической службы. В Российской Федерации вакцинация беременных регламентирована Национальным календарем профилактических прививок в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н. Вышеприведенные результаты по вакцинации беременных против гриппа с использованием отечественных иммуноадьювантных вакцин дополняют существующие данные по безопасности иммунизации как

для беременных, так и для развития плода. Об угрозе гриппа для беременных следует помнить, учитывая уроки пандемии гриппа А/Н1N1/у 2009 г., которые наглядно доказали наличие не только летальных исходов, но и частых осложнений среди инфицированных.

Тем не менее работники практического здравоохранения, зная опасность гриппозной инфекции, сомневаются в преимуществе вакцинопрофилактики. Приведенные результаты исследования параметров фетоплацентарного комплекса в контроле за развитием беременности, параметры УЗИ-мониторинга плода в динамике внутриутробного развития указывают, что плод развивается в соответствии с нормативными значениями и сохраняется физиологическое течение беременности. Беременные

переносят вакцинацию благоприятно, и она не влияет на всю присущую симптоматику периода беременности.

Конфликт интересов: данное исследование было проведено в рамках НИР ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова РАМН – «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 предоставлена НПО Петровакс Фарм, Россия, которое не принимало участия в финансировании, разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных результатов, не имело отношения к подготовке и публикации статьи. Авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. 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.
2. Schanzer DL. Influenza-attributed hospitalisation rates among pregnant women in Canada 1994–2000. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2007; 29 (8): 622–629.
3. Cox S, Posner SF, Mc Pheeters M, Jamieson DJ, Kourtis AP, Meikle S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet. Gynecol.* 2006; 107: 1315–1322.
4. Hartert TV, Neuzil KM, Shintani AK, Mitchel EF Jr, Snowden MS, Wood LB, Dittus RS, Griffen MR. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 189: 1705–1712.
5. Mullooly JP, Barker WH, Nolan TF. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics. *J. P. Mullooly. Public. Health. Rep.* 1986; 101: 205–211.
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 (27): 4439–4452.
7. Pierce M, Kurinczu KJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ.* 2011; 342: 3214.
8. Anzic Influenza Investigators. Australasian Maternity Outcomes Surveillance System Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *BMJ.* 2010; 340: 1279.
9. Louie JK, Salibay CJ, Kang M, Glenn-Finer RE, Murray EL, Jamieson DJ. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 27–35.
10. Blanchard-Rohner G, Siegrist CA. Vaccination during pregnancy to protect infants against influenza: Why and why not? *Vaccine.* 2011; 29 (43): 7542–7550.
11. Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009; 201 (6): 547–552.
12. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JM, Iskander JK, Wortley PM, Shay DK, Bresce JS, Cox NJ. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunisation Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59 (RR-8): 1–62.
13. The US HHS and FDA Vaccine Adverse Event Reporting System [Electronic resource]. Mode of access : <http://vaers.hhs.gov/index>
14. Мутьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар. 1996: 407.
15. Wortman AC, Casey BM, McIntire DD, Sheffield JS. Association of Influenza Vaccination on Decreased Stillbirth Rate. *Am. J. Perinatol.* 2015; 32 (6): 571–576.