

А.П. Черданцев<sup>1</sup>, М.П. Костинов<sup>2</sup>, А.И. Кусельман<sup>1</sup>, И.Л. Соловьева<sup>1</sup>, З.А. Лютая<sup>1</sup>,  
Е.В. Дерябина<sup>1</sup>, Ю.Н. Дементьева<sup>1</sup>, А.А. Гущина<sup>3</sup>

## ИММУНИТЕТ К ВИРУСУ ГРИППА У НОВОРОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ СУБЪЕДИНИЧНЫМИ ИММУНОАДЪЮВАНТНЫМИ И БЕЗАДЪЮВАНТНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск;

<sup>2</sup>ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» РАН, г. Москва; <sup>3</sup>ГУЗ УОДКБ им. Ю.Ф. Горячева МЗ РФ,  
г. Ульяновск, РФ



Цель – изучение активности специфического иммунитета против гриппа в парах «мать–ребенок» после вакцинации женщин во время беременности. Наблюдали 98 женщин во II и III триместрах физиологически протекающей беременности и 90 детей с разделением на клинические группы: 1-я группа – 50 беременных, вакцинированных субъединичной адъювантной вакциной «Гриппол плюс»; 2-я группа – 48 беременных, получивших безадъювантную субъединичную вакцину «Агриппал S1». Исследовали кровь рожениц и детей на 2–4-е сутки после родов, с определением титра гемагглютинирующих антител (АТ) к антигенам вирусов гриппа. Показано, что в группе иммуноадъювантной вакцины уровень серопозитивных детей ко всем штаммам вируса гриппа имеет сопоставимые значения с величиной этого параметра среди рожениц. Показатель серопротекции у новорожденных различается в парах «мать–ребенок» только в подгруппе беременных, вакцинированных во II триместре гестации. Прослежена тенденция эффективной трансплацентарной передачи высоких значений поствакцинальных АТ у гипериммунных беременных, привитых в более ранние сроки. При поздней вакцинации беременных выявлена достаточная противовирусная защиты новорожденных, но с меньшей резервной емкостью. Среди рожениц, привитых безадъювантной вакциной и их новорожденных, количество серопротективных лиц в парах «мать–ребенок» было значительно меньшим в подгруппе II триместра вакцинации, чем в III триместре. Таким образом, дети, рожденные женщинами, привитыми во II триместре беременности иммуноадъювантной вакциной (в сравнении с III триместром вакцинации), имели более качественную структуру защитных АТ. В то же время обратная тенденция прослежена для малышей из группы безадъювантного препарата: доминирование эффекта вакцинации беременных, проведенной на поздних сроках гестации, характеризуется преобладанием высокоиммунных детей ко всем типам и штаммам вируса гриппа по сравнению с младенцами, матери которых были привиты в середине беременности.

**Ключевые слова:** вакцинация беременных против гриппа, иммуноадъювантные вакцины против гриппа, трансплацентарные антитела, новорожденные дети, специфический иммунитет в парах «мать–ребенок».

**Цит.:** А.П. Черданцев, М.П. Костинов, А.И. Кусельман, И.Л. Соловьева, З.А. Лютая, Е.В. Дерябина, Ю.Н. Дементьева, А.А. Гущина. Иммунитет к вирусу гриппа у новорожденных после вакцинации женщин во время беременности субъединичными иммуноадъювантными и безадъювантными препаратами. Педиатрия. 2018; 97 (1): 100–105.

### Контактная информация:

**Черданцев Александр Петрович** – д.м.н., доц., проф. каф. педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»  
Адрес: Россия, 432000, г. Ульяновск, ул. К. Либкнехта, 1  
Тел.: (8422) 44-09-34,  
E-mail: a\_cherdantsev@rambler.ru  
Статья поступила 26.04.17,  
принята к печати 6.09.17.

### Contact Information:

**Cherdantsev Alexander Petrovich** – MD., associate prof., prof. of Pediatrics Department, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University  
Address: Russia, 432000, Ulyanovsk, K. Liebknecht str., 1  
Tel.: (8422) 44-09-34,  
E-mail: a\_cherdantsev@rambler.ru  
Received on Apr. 26, 2017,  
submitted for publication on Sep. 6, 2017.

## IMMUNITY TO INFLUENZA VIRUS IN NEWBORNS AFTER VACCINATION OF WOMEN DURING PREGNANCY WITH SUBUNIT IMMUNOADJUVANT AND UNADJUVANT PREPARATIONS

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; <sup>2</sup>I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow;  
<sup>3</sup>Ulyanovsk Regional Children Clinical Hospital named after Y.F. Goryachev, Ulyanovsk, Russia

**Objective of the research** – to study the activity of specific immunity against influenza in mother–child pairs after vaccination of women during pregnancy. The study included 98 women in the II and III trimesters of a physiologically occurring pregnancy and 90 children divided into clinical groups: 1<sup>st</sup> group – 50 pregnant women, vaccinated with subunit adjuvant vaccine «Grippol plus»; 2<sup>nd</sup> group – 48 pregnant women who received an unadjusted subunit vaccine «Agrippal S1». The blood of mothers and children was studied on days 2–4 after the birth, with determination of hemagglutinin-inhibiting antibodies (AB) titre to antigens of influenza viruses. The study revealed that in the immunoadjuvant vaccine group, the level of seropositive children to all influenza virus strains is comparable with the value of this parameter among mothers. The index of seroprotection in newborns differs in mother–child pairs only in a subgroup of pregnant women vaccinated in the second gestation trimester. There is a tendency of effective transplacental transfer of postvaccinal AB high values in hyperimmune pregnant women, vaccinated in earlier periods. At late vaccination of pregnant women sufficient antiviral protection of newborns, but with a smaller reserve capacity is revealed. Among women who were vaccinated with an unadjuvant vaccine and their newborns, the number of seroprotective units in mother–child pairs was significantly lower in the subgroup of II trimester of vaccination than in the III trimester. Thus, children born by women vaccinated in the II trimester of pregnancy with an immunoadjuvant vaccine (in comparison with the III trimester of vaccination) had a better structure of protective AB. At the same time, the reverse trend was noted in newborns from the group of an unadjusted drug: the dominance of vaccination effect at late gestation is characterized by the predominance of highly immune children to all influenza virus types and strains, compared to infants whose mothers were vaccinated in the middle of pregnancy.

**Keywords:** vaccination of pregnant women against influenza, immunoadjuvant vaccines against influenza, transplacental antibodies, newborn children, specific immunity in mother–child pairs.

**Quote:** A.P. Cherdantsev, M.P. Kostinov, A.I. Kuselman, I.L. Solovyova, Z.A. Lutaya, E.V. Deryabina, J.N. Dementieva, A.A. Gushchina. Immunity to influenza virus in newborns after vaccination of women during pregnancy with subunit immunoadjuvant and unadjuvant preparations. *Pediatrics*. 2018; 97 (1): 100–105.

С позиции современных знаний нет сомнения в необходимости и целесообразности иммунизации беременных против гриппа. Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие как зарубежными, так и отечественными учеными, доказывают, что грипп для беременности имеет чрезвычайную патогенность. В первую очередь это касается самой женщины, с высоким риском прерывания беременности или даже фатальных последствий для нее самой [1–3]. В то же время и плод испытывает негативное воздействие вируса гриппа, что приводит к различным мальформациям в виде эмбрио- и фетопатий. Иногда последствия внутриутробно перенесенного гриппа проявляются не сразу, определяя вектор различного спектра патологии раннего и отдаленного периода детства [4].

Вакцинация против гриппа беременных – единственный безопасный и эффективный способ предотвратить возможную инфекцию у женщины в эпидемический сезон. Такая процедура не влияет на качество и исход беременности, не дестабилизирует иммунный и гормональный гомеостаз женщины и дает возможность приобрести плоду на поздних сроках гестации опреде-

ленный уровень пассивного материнского иммунитета, который будет осуществлять специфическую серопротекцию в первые месяцы жизни малыша [1, 5, 6].

Цель работы: изучить активность специфического иммунитета против гриппа в парах «мать–ребенок» после вакцинации женщин во время беременности.

### Материалы и методы исследования

Исследование проводилось в соответствии с разработанным Протоколом, соответствующим национальному стандарту Российской Федерации, ГОСТР 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», и международной практики клинических исследований GCP [7] и являлось рандомизированным, открытым, сравнительным на параллельных группах беременных и рожденных ими детей.

Под наблюдением находились 98 женщин во II и III триместрах физиологически протекающей беременности и 90 детей с разделением на клинические группы: 1-я группа – 50 беременных, вакцинированных трехвалентной субъединичной адъювантной вакциной «Гриппол плюс»

(ООО ФК «Петровакс», Россия); 2-я группа – 48 беременных, которым вводилась трехвалентная безадьювантная субъединичная вакцина «Агриппал S1» («Novartis», Италия). В зависимости от срока иммунизации группы подразделяли на подгруппы: 1а и 2а – вакцинация во II триместре, 1б и 2б – вакцинация в III триместре. Аналогично распределяли и детей, рожденных привитыми женщинами. Различия количества в парах наблюдения «мать–ребенок» объясняется этическими особенностями обследования новорожденных, с отказом некоторых матерей в дальнейшем сотрудничестве.

Препараты применяли однократно на 14–16-й или 28–30-й неделях беременности, в верхнюю треть плеча, внутримышечно, в дозе 0,5 мл. Средний возраст женщин во всех группах наблюдения был сопоставимым и равнялся в среднем  $24,5 \pm 4,8$  лет.

Перед вакцинацией по специальным картам проводили анализ преморбидного фона, в котором отражалась предшествовавшая и текущая фоновая заболеваемость женщин. Вакцинацию беременных проводили в соответствии с этическими нормами и рекомендациями ВОЗ и МЗ РФ [8, 9].

Особенностью вакцины «Гриппол плюс» является технология получения протективных антигенов (Н и N) из очищенного вируса гриппа, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом Полиоксидонием. Антигенный состав используемых препаратов соответствовал рекомендациям ВОЗ и ЕС для сезонной и пандемической вакцины.

Забор венозной крови у рожениц и детей осуществляли на 2–4-е сутки после родов, с определением в сыворотке титра гемагглютинин-ингибирующих антител (ГИАТ) к антигенам вирусов гриппа вакцинальных штаммов. Использовали реакцию торможения гемагглютинации по общепринятой методике. Вычисляли уровень серопозитивности и серопротекции. Уровень серопротекции – % привитых, у которых титр ГИАТ составляет более 1:40. Согласно критериям, установленным Комитетом по Патентам медицинских продуктов – Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), показатель в группе более 70% отражает высокую степень иммунопротекции, что характеризует низкую вероятность развития инфекционной болезни у привитых людей [10]. Детей, у которых титр ГИАТ был более 1:20, но менее 1:40, относили к категории серопозитивных (т.е. способных отвечать на инфекционный агент, но с возможностью развития инфекционного процесса).

Уровень серопротекции также оценивали величиной логарифма средней геометрической титра АТ ( $\log_2$ СГТ) в сравниваемых группах.

Анализировали данные методами описательной статистики с предварительной обработкой выбросов правилом Томпсона. Достоверность различий количественных показателей полученных данных вычисляли с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (W). Корреляционную зависимость связей между количественными группами данных определяли вычислением коэффициента Пирсона. Использован пакет статистических программ AtteStat10 и Microsoft Excel 2003.

## Результаты и их обсуждение

Ранний и поздний поствакцинальный период после иммунизации беременных против гриппа неоднократно освещался нами в предшествующих публикациях [5, 11, 12]. Также давались описания безопасности и эффективности иммуноадьювантных вакцин у беременных и их детей [13–16]. Исходя из полученных результатов, появилась необходимость в сопоставлении данных состояния специфического напряженного иммунитета в системе «мать–ребенок».

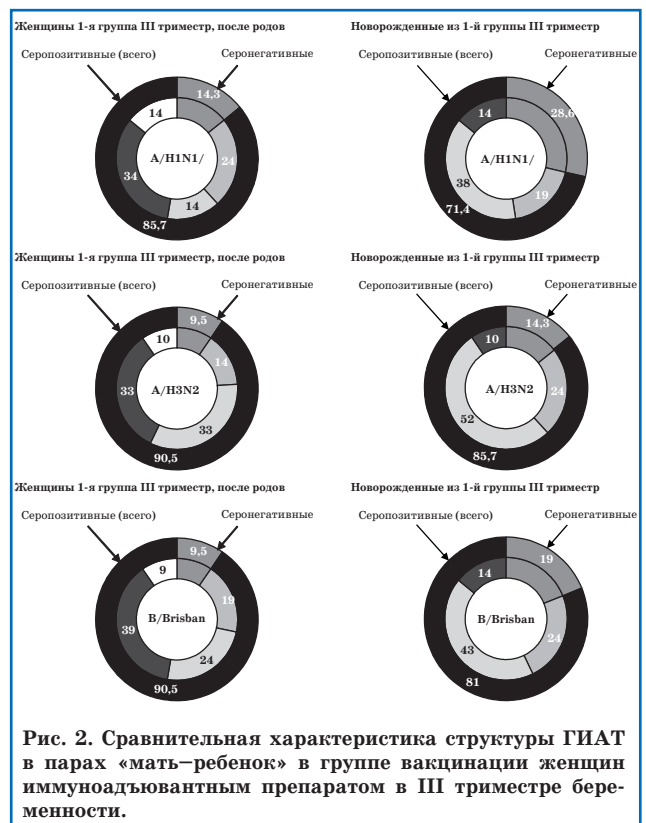
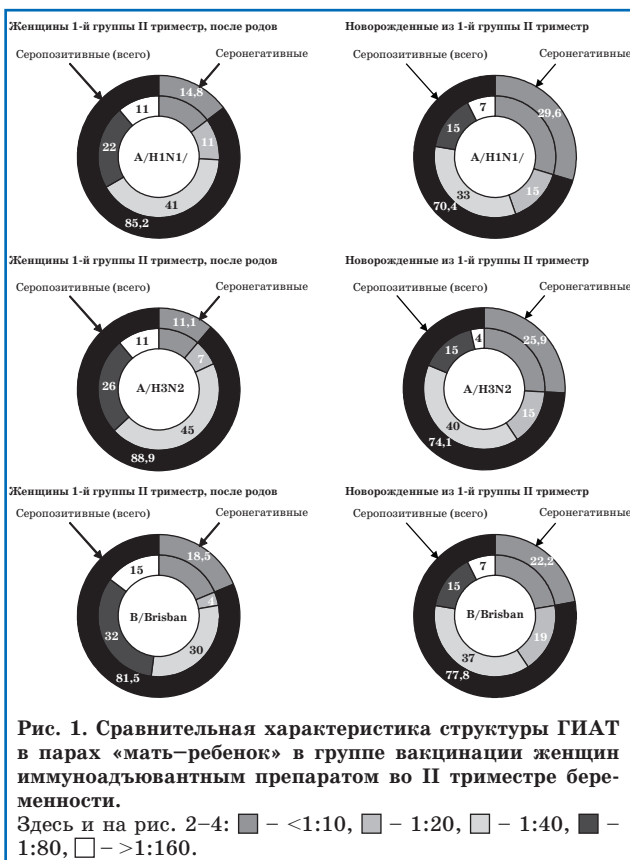
Анализ специфического материнского иммунитета против гриппа у новорожденных от женщин, вакцинированных во время беременности иммуноадьювантным препаратом (табл. 1), показал, что уровень серопозитивных детей ко всем штаммам вируса гриппа имеет сопоставимые значения с величиной этого параметра среди рожениц.

Уровень серопротекции (титр > 1:40) к вирусам гриппа у новорожденных имел достоверную разницу в парах «мать–ребенок» только в подгруппе беременных, вакцинированных во II триместре гестации ( $p < 0,05$ ), причем между детьми сравниваемых подгрупп наблюдения различий в количестве серопротективных лиц не обнаружено.

Структура титра поствакцинальных АТ в парах «мать–ребенок» в подгруппе вакцинированных во II триместре беременности показывает (рис. 1), что у 15 и 7% обследуемых детей в первые дни после рождения выявляются высокие ( $\geq 1:80$ ) и очень высокие ( $\geq 1:160$ ) титры ГИАТ к вирусу гриппа А/Н1N1/v. При этом у их матерей такие же признаки встречались в 22 и 11% случаев соответственно. По отношению к другим штаммам среди новорожденных были разные показатели, но в целом тенденция трансплацентарной передачи высоких значений поствакцинальных АТ у гипериммунных беременных, вакцинированных во II триместре гестации, сохранялась ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ).

Несколько другая картина наблюдалась при оценке структуры напряженности послепрививочного иммунитета в подгруппе поздней вакцинации беременных (рис. 2). В данном случае, несмотря на наличие среди рожениц лиц, содержащих очень высокие значения ГИАТ к разным штаммам вируса гриппа (14% – А/Н1N1/v, 10% – А/Н3N2/, 9% – В), в крови новорожденных подобные титры специфических АТ не выявляются. Большая часть серопротекции обеспечивается уровнем ГИАТ, не превышающим величину  $\geq 1:40$ . Эти данные показывают в целом о достаточности противогриппозной защиты новорожденных, но в то же время характеризуют низкую резервную емкость протективного иммунитета.

Средняя геометрическая величина титра АТ в парах «мать–ребенок» у детей также отражает состояние поствакцинального трансплацентарного иммунитета в раннем неонатальном периоде (табл. 1). Замечено, что у новорожденных 1-й группы отсутствовала достоверная разница в данном показателе по всем типам и штаммам вируса гриппа в сравниваемых подгруппах мате-



ринской вакцинации. В то же время среди малышей первых дней жизни и их матерей прослеживалось достоверно значимое снижение СГТ АТ против гриппа А штаммов /H1N1/v и /H3N2/, как в подгруппе более ранней, так и поздней вакцинации беременных ( $p < 0,05$ ). К тому же в парах «мать–ребенок» в подгруппе вакцинации женщин в III триместре беременности такие различия получены и по отношению к гриппу В ( $p < 0,05$ ).

У детей из группы женщин, привитых во время беременности субъединичной безадыювантной вакциной, выявлено, что в периоде новорожденности уровень серопозитивности ко всем типам и штаммам вируса гриппа в обеих

подгруппах наблюдения примерно соответствовал значениям, выявляемым у их матерей (табл. 2). В то же время количество серопротективных младенцев этого же возраста в парах «мать–ребенок» имело значительно меньшие показатели в подгруппе II триместра вакцинации (39,8% – грипп А/H1N1/v и 36,8% – А/H3N2/, 63,2% – грипп В (дети); 78,9, 63,2 и 84,2% соответственно – их матери) ( $p < 0,01$ – $p < 0,05$ ). Различия такого же плана наблюдались и в подгруппе III триместра вакцинации к вирусу гриппа А штаммов H1N1/v, H3N2 и гриппа В в парах «мать–ребенок»: 85,7–68,4%; 76,2–52,6%; 95,2–73,7% ( $p < 0,05$ ). В сравнительном аспекте в этой группе наблюдения про-

Таблица 1

Состояние трансплацентарного специфического иммунитета в парах «мать–ребенок» после вакцинации против гриппа иммуноадыювантным препаратом

Показатели	Сроки наблюдения	II триместр						III триместр					
		A/H1N1/v		A/H3N2/		B		A/H1N1/v		A/H3N2/		B	
		М	Р	М	Р	М	Р	М	Р	М	Р	М	Р
Уровень серопозитивности, % (титр АТ >1:20)	2–3-й день после родов/ новорожденные	85,2	70,4	88,9	74,1	81,5	77,8	85,7	71,4	90,5	85,7	90,5	81
Уровень серопротекции, % (титр АТ >1:40)	2–3-й день после родов/ новорожденные	74,1	55,5*	81,5	59,3*	77,8	60,2*	62	52,3	76,2	61,9	71,4	57,1*
Средняя геометрическая титра АТ ( $\log_2$ СГТ АТ)	2–3-й день после родов/ новорожденные	41,04 ±0,23	25,85 ±0,29*	44,33 ±0,22	27,22 ±0,26*	47,87 ±0,32	30,94 ±0,31	41,34 ±0,3	23,59 ±0,28*	45,64 ±0,25	26,91 ±0,25*	42,72 ±0,3	25,19 ±0,28*

\* $p < 0,05$  – между подгруппами «мать–ребенок».

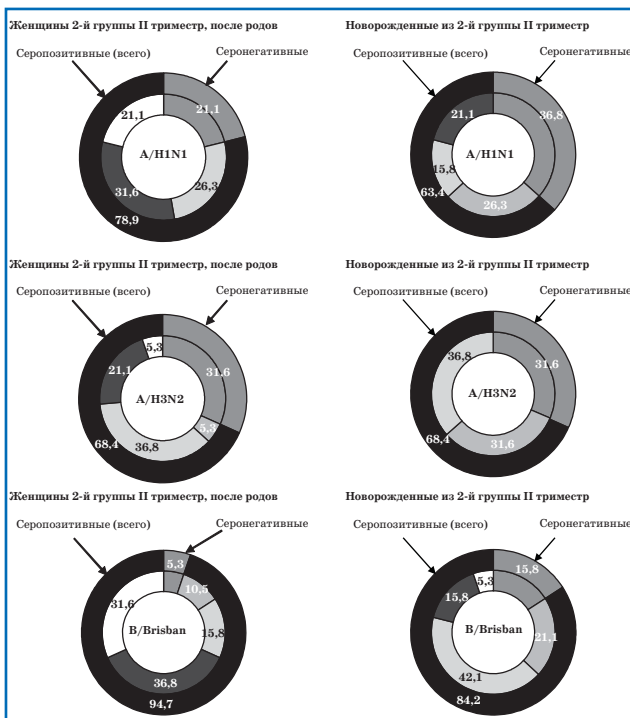


Рис. 3. Сравнительная характеристика структуры ГИАТ в парах «мать–ребенок» в группе вакцинации женщин безадъювантным препаратом во II триместре беременности.

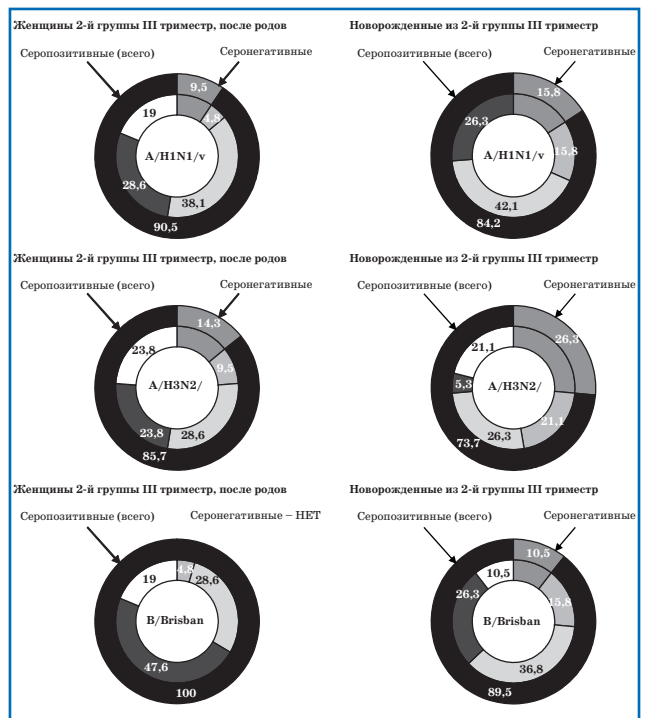


Рис. 4. Сравнительная характеристика структуры ГИАТ в парах «мать–ребенок» в группе вакцинации женщин безадъювантным препаратом в III триместре беременности.

слеживается преобладание детей, имеющих наибольшие показатели уровня серопозитивности и серопротективности ко всем вакцинальным штаммам вируса гриппа, рожденных матерями, привитыми в III триместре беременности. Так, колебания протективных значений ГИАТ в данной подгруппе в периоде новорожденности составили от 52,6 до 73,7%.

Анализ структуры титра специфических АТ в парах «мать–ребенок» показал (рис. 3), что в подгруппе родильниц и новорожденных, относящихся ко II триместру вакцинации, у младенцев по отношению к гриппу А/Н1N1/ν и В выявлены АТ в высокопротективных уровнях с одинаковым значением – 21,1%. В то же время для гриппа А/Н3N2/ защитные титры ГИАТ не превышали значений  $\geq 1:40$ , что характеризует у таких детей низкую иммунную резервность специфической защиты против данного штамма гриппа. Причиной тому, по-видимому, является изначально небольшой уровень высоких титров ГИАТ в организме матери ( $\geq 1:80$  – 21,1% и  $\geq 1:160$  – 5,3%).

У новорожденных подгруппы поздней вакцинации матерей во время беременности безадъювантным препаратом (рис. 4), наоборот, обнаружено достаточно большое число лиц, которые ко всем трем штаммам вируса гриппа имели высокий ( $\geq 1:80$ : 26,3% – А/Н1N1/ν; 5,3% – А/Н3N2/; 26,3% – В) и очень высокий ( $\geq 1:160$ : 21,1% – А/Н3N2/; 10,5% – В) уровни протективных АТ. Данные значения у малышей положительно коррелируют ( $r=0,87$ ;  $p<0,01$ ) с высокими показателями серопротекции у их матерей. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей иммуногенности вакцины у матери с сохранением эффекта в парах «мать–ребенок» при использовании ее на более поздних сроках беременности.

Показатель СГТ АТ ко всем штаммам вируса гриппа у детей (табл. 2) в периоде новорожденности имел достоверные отличия от значений, выявляемых у их матерей в сторону снижения, с наибольшей выраженностью – к пандемическому штамму (II триместр вакцинации) и вирусу гриппа В (II и III триместры вакцинации) ( $p<0,01$ ). В то же время и по другим вирусным штаммам титры специфических АТ у детей в обеих подгруппах уступали в количестве значениям, выявляемым у родильниц ( $p<0,05$ ).

### Заключение

Таким образом, дети, рожденные женщинами, привитыми во время беременности иммуноадъювантным препаратом, к моменту рождения имеют от 70 до 85,7% условной и от 52,3 до 61,9% – абсолютной иммунной защищенности от вакцинальных типов и штаммов вируса гриппа. Для безадъювантной вакцины данные показатели имеют сопоставимые значения: 63,2 – 89,5% и 36,8 – 73,7% соответственно.

Несмотря на относительно схожую картину активности поствакцинального материнского иммунитета, выявляются различия в сравниваемых подгруппах детей в зависимости от используемой вакцины против гриппа и срока ведения препарата. Дети, рожденные женщинами, привитыми во II триместре беременности иммуноадъювантной вакциной (в сравнении с III триместром вакцинации), имели более качественную структуру защитных АТ и меньшую скорость угасания серопротекции. В то же время обратная тенденция прослежена для малышей из 2-й группы: доминирование эффекта вакцинации беременных, проведенной на поздних сроках гестации, характеризуется преобладанием в данной подгруппе высокоиммунных детей ко всем

**Состояние трансплацентарного специфического иммунитета в парах «мать–ребенок»  
после вакцинации против гриппа безадъювантным препаратом**

Показатели	Сроки наблюдения	II триместр						III триместр					
		A/H1N1/v		A/H3N2/		B		A/H1N1/v		A/H3N2/		B	
		М	Р	М	Р	М	Р	М	Р	М	Р	М	Р
Уровень серопозитивности, % (титр АТ $\geq 1:20$ )	2–3-й день после родов/новорожденные	78,9	63,4	68,4	68,4	94,7	84,2	90,5	84,2*	85,7	73,7	100	89,5
Уровень серопротекции, % (титр АТ $\geq 1:40$ )	2–3-й день после родов/новорожденные	78,9	39,8*	63,2	36,8**	84,2	63,2*	85,7	68,4*,##	76,2	52,6*,#	95,2	73,7*,#
Средняя геометрическая титра АТ ( $\log_2$ СГТ АТ)	2–3-й день после родов/новорожденные	48±0,39	18,59±0,35**	26,78±0,37	16,66±0,29*	69,14±0,32	30,98±0,29**	42,6±0,31	29,19±0,3*,#	54,81±0,62	33,11±0,56*,##	66,22±0,3	37,03±0,39**

#p<0,05; ##p<0,01 – между детьми из разных подгрупп наблюдения; \*p<0,05; \*\*p<0,01 – между подгруппами «мать–ребенок».

типам и штаммам вируса гриппа по сравнению с младенцами, матери которых были привиты в середине беременности.

Полученные результаты показывают рациональный выбор вакцинного препарата при планировании специфической профилактики гриппа у беременных с учетом у них срока гестации для формирования наибольшей серопротекции среди новорожденных.

### 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. Immunization, Vaccines and Biologicals. Vaccine Position Papers: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/influenza\\_grad\\_safety\\_pregnancy.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/influenza_grad_safety_pregnancy.pdf) (дата обращения: 22.04.17)

3. Тарбаева Д.А., Костинов М.П., Загородняя Э.Д., Иозефсон С.А., Черданцев А.П. Акушерские и перинатальные исходы беременности, осложненной острой респираторной инфекцией во втором триместре гестации. Акушерство и гинекология. 2012; 2: 67–71.

4. Тарбаева Д.А., Костинов М.П., Иозефсон С.А., Загородняя Э.Д. Клиническое течение и исходы гриппа А (H1N1) 2009 у беременных. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011; 4: 71–76.

5. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных: Руководство для врачей. 2-е изд. М.: группа МДВ Арт студия «Созвездие», 2014.

6. Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П., Кусельман А.И., Киселев О.И., Ерофеева М.К., Краснопольский В.И., Новикова С.В., Серова О.Ф., Брико Н.И., Чучалин А.Г. Вакцинация беременных против гриппа: Федеральные клинические рекомендации. Н. Новгород: Ремедиум Приволжье, 2015.

7. Надлежащая клиническая практика = Good Clinical Practice (GCP): Национ. стандарт Рос. Федерации ГОСТ Р 52379-2005. Федеральное агентство по тех. регулир. и метрологии. М.: Стандартинформ, 2005.

8. Ботина, А.В., Медведева Т.Г., Незнамов Н.Г. Этические аспекты проведения медицинских исследований на женщинах репродуктивного возраста. Качественная клиническая практика. 2003; 3: 43–46.

9. Рекомендации по организации и проведению вакци-

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Авторы выражают благодарность** главному врачу ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница им. Ю.Ф. Горячева», Заслуженному врачу Российской Федерации А.М. Лебедько за помощь в организации исследования.

нации беременных и родильниц против гриппа А (H1N1): информ. письмо № 15-4/3108-07 от 11 декабря 2009 г.

10. Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96). Mode of access: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003945.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf) (дата обращения: 22.04.17)

11. Костинов М.П., Черданцев А.П., Сависько А.А., Тарбаева Д.А., Соловьева И.Л. Истинные и ложные реакции у беременных на введение вакцины против гриппа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10 (6): 44–48.

12. Черданцев А.П., Кусельман А.И., Синицына М.Н., Шалягина М.Е., Костинов М.П., Тарбаева Д.А. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных. Медицинский альманах. 2011; 17 (4): 120–122.

13. Черданцев А.П., Кусельман А.И., Костинов М.П., Лютая З.А., Дерябина Е.В., Азизова Р.Ш., Мельник Р.Х. Развитие в постнатальном периоде детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных. Ульяновский медико-биологический журнал. 2012; 3: 80–84.

14. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., Лютая З.А., Кутбудинова М.Х. Анализ ante- и постнатального развития детей на фоне вакцинации беременных против гриппа. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; 58 (2): 30–34.

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

16. Kostinov MP, Cherdantsev AP, Smitko AD, Pakhomov DV, Demina EO. Duration of Preservation of Antibodies to the Flu Virus in the Mother-Child Pairs during the Vaccination of Women Depending on the Trimester of Pregnancy. International Journal of Biomedicine. 2015; 5 (4): 179–183.