

ИММУНОГЕННОСТЬ ИММУНОАДЬЮВАНТНОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ГРИППА У БЕРЕМЕННЫХ

М.П. Костинов^{1,2}, А.П. Черданцев³, А.Д. Шмитько¹, Д.А. Праулова⁴,
А.Д. Протасов⁵, Ю.А. Дагиль⁶, Т.А. Костинова¹, Н.К. Ахматова¹,
Е.А. Хромова¹, А.А. Рыжов¹, Д.А. Благовидов¹, В.Б. Полищук¹,
О.О. Магаршак¹, Е.С. Коровкина¹

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

²ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

³ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия

⁴Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Самара, Россия

⁶Институт иммунологии ФМБА России, Москва, Россия

Резюме. Эпидемиологические события последних лет показали, что наиболее уязвимым контингентом осложненного течения гриппа с высоким риском его летальных исходов являются беременные. В этой связи в нашей стране вакцинопрофилактика гриппа групп повышенного риска, в том числе беременных, является одним из приоритетных направлений государственного здравоохранения. Имеющийся мировой опыт вакцинации детей и взрослых против гриппа новым поколением адьювантных препаратов послужил поводом изучения их эффективности среди беременных. Целью исследования явилось изучение уровня антител к штаммам вируса гриппа А/Н1N1/ν, А/Н3N2 и В у беременных, вакцинированных отечественной полимер-субъединичной трехвалентной иммуноадьювантной вакциной. Работа являлась рандомизированной, сравнительной на параллельных группах и выполнена с учетом требований российских и международных этических норм, применяемым к исследованиям такого уровня. Оценка иммуногенности вакцины была проведена у 27 беременных на II и 23 — на III триместре гестации, а также у 19 небеременных женщин. Уровень антител в сыворотке венозной крови определяли с использованием реакции торможения геагглютинации до и через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после вакцинации. Установлено, что иммунизация беременных против гриппа во II и III триместрах вызывает увеличение титра антител к вакцинным штаммам гриппа А и В, полностью отвечая необходимым критериям, предъявляемым СРМР, и не отличается от группы небеременных. Через 1 месяц после вакцинации уровень серопротекции к вирусу гриппа А/Н1N1/ν составил 77,0%, А/Н3N2 — 88,9%, В — 85,2% при иммунизации во II триместре, и 87,0; 87,0; 91,3% — в III триместре гестации. Фактор сероконверсии при вакцинации во II триместре для А/Н1N1/ν был равен 6,5, А/Н3N2 — 7,2, В — 6,5, при вакцинации в III триместре беременности: 7,1; 6,5 и 5,1 соответственно. Выявлена тенденция к ускоренному снижению титра антител против гриппа у беременных, по сравнению с небеременными женщинами, через 1 год после иммунизации.

Адрес для переписки:

Коровкина Елена Сергеевна
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5А,
ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (916) 717-61-15 (моб.).
E-mail: eskorovkina@yandex.ru

Contacts:

Elena S. Korovkina
105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazennyi lane, 5A,
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 (916) 717-61-15 (mobile).
E-mail: eskorovkina@yandex.ru

Библиографическое описание:

Костинов М.П., Черданцев А.П., Шмитько А.Д., Праулова Д.А., Протасов А.Д., Дагиль Ю.А., Костинова Т.А., Ахматова Н.К., Хромова Е.А., Рыжов А.А., Благовидов Д.А., Полищук В.Б., Магаршак О.О., Коровкина Е.С. Иммуногенность иммуноадьювантной вакцины против гриппа у беременных // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 2. С. 193–202. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-193-202

Citation:

Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D., Praulova D.A., Protasov A.D., Dagil U.A., Kostinova T.A., Akhmatova N.K., Chromova E.A., Ryzhov A.A., Blagovidov D.A., Polishchuk V.B., Magarshak O.O., Korovkina E.S. Immunogenicity of adjuvant influenza vaccine for pregnant women // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2017, vol. 7, no. 2, pp. 193–202. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-193-202

По совокупности результатов исследования можно заключить, что отечественная субъединичная трехвалентная иммуoadъювантная вакцина эффективна при вакцинации беременных во II и III триместрах беременности, и способна эффективно поддерживать иммунопротекцию против вирусов гриппа А и В на весь период вынашивания плода.

Ключевые слова: грипп, иммуoadъювантные вакцины, вакцинация беременных, субъединичная трехвалентная иммуoadъювантная вакцина, поствакцинальный иммунный ответ.

IMMUNOGENICITY OF ADJUVANT INFLUENZA VACCINE FOR PREGNANT WOMEN

Kostinov M.P.^{a,b}, Cherdantsev A.P.^c, Shmitko A.D.^a, Praulova D.A.^d, Protasov A.D.^c, Dagil U.A.^f, Kostinova T.A.^a, Akhmatova N.K.^a, Chromova E.A.^a, Ryzhov A.A.^a, Blagovidov D.A.^a, Polishchuk V.B.^a, Magarshak O.O.^a, Korovkina E.S.^a

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

^c Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russian Federation

^d Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

^e Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

^f Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

Abstract. Recent epidemiological events showed that pregnant women are the most vulnerable part of population if there is the flu in the country and they die much more often than the rest part of people. That is why influenza vaccination of population including pregnant women is one of the priorities of public health service in our state. Worldwide experience of influenza vaccination of either adults or children by new adjuvant vaccine has caused our research of its efficiency among pregnant women. The aim of the study was to investigate the level of antibodies to influenza virus strain A/H1N1/v, A/H3N2 and B in pregnant women vaccinated adjuvant trivalent subunit vaccine. Our research is randomized and comparative on parallel groups. It was carried out within the demands of Russian Federation and International ethic norms adapted to such kind of researches. Evaluation of the immunogenicity of the vaccine was conducted in 27 pregnant women in the II trimester of gestation, and in 23 pregnant women in the III trimester of gestation, 19 non-pregnant women was in the control group. The level of antibodies in the serum was determined using a reaction of hemagglutination inhibition before and 1, 3, 6, 9 and 12 months after the vaccination. Revealed that influenza vaccination of pregnant women in the II and III trimester, causes the increase in titers of antibodies to vaccine influenza strains A and B, to fully meet the required criteria CPMP, and does not differ from the nonpregnant group. In a month after vaccination the level of seroprotective against A/H1N1/v was 77.0%, A/H3N2 — 88.9%, B — 85.2% after vaccination in II trimester, and 87.0; 87.0; 91.35% in III trimester of gestation. The factor of seroconversion after vaccination in II trimester for A/H1N1/v was equal to 6.5, A/H3N2 — 7.2, B — 6.5, after vaccination in III trimester of pregnancy: 7.1, 6.5 and 5.1 correspondingly. At the same time revealed accelerated decline in antibody titer against influenza in pregnant women compared to nonpregnant women in a year after immunization. The set of results of the study can be concluded that adjuvant trivalent subunit vaccine effective in vaccination of pregnant women in II and III trimester of pregnancy, and it is able to effectively provide immune protection against viruses of the flu A and B within all pregnancy long.

Key words: influenza, immunoadjuvant vaccines, vaccination of pregnant women, subunit trivalent immunoadjuvant vaccine, postvaccinal immune response.

Введение

Вакцинопрофилактика гриппа является одним из приоритетных направлений государства по снижению заболеваемости, количества инфекционных осложнений и летальных исходов у населения и, особенно, у групп риска, к которым относятся беременные. Поиск новых технологий по разработке вакцинных препаратов против гриппа, эффективность которых должна превосходить существующие как по интенсивности формирования, так и по длительности сохранения специфических антител, диктует необходимость из-

учения их применения не только у здоровых, но и у иммунокомпрометированных лиц. Несмотря на более чем 20-летний период использования отечественной субъединичной иммуoadъювантной вакцины против гриппа, иммуногенность ее у беременных, кроме доклинических исследований, не изучалась. С момента появления сплит-вакцин и, в последующем, субъединичных вакцин против гриппа, была показана их безопасность и иммуногенность у женщин в период гестации. В Российской Федерации до 2009 г. не существовало официальных рекомендаций по вакцинопрофилактике беременных против грип-

па, что способствовало возникновению опасений среди врачей по поводу их иммунизации. Единственные документированные рекомендации по вакцинации данной когорты населения появились на пороге пандемии гриппа в 2009 г. и были основаны на существующих международных рекомендациях [9]. В России на тот момент длительное время применялась отечественная субъединичная иммуноадьювантная вакцина против гриппа, показавшая свою безопасность и иммуногенность для всех категорий населения [5, 6]. При этом как у детей, так и у взрослых, имеющих различные нарушения состояния здоровья, вакцинация против гриппа приводила к формированию стойкого иммунитета и благоприятно отражалась на клиническом течении основного заболевания [1, 2, 8, 10, 13, 14, 15, 22]. Таким образом, мировой опыт применения адьювантных вакцин против гриппа у беременных послужил основанием для изучения клинко-иммунологической эффективности вакцинации беременных против гриппа с использованием отечественной субъединичной иммуноадьювантной вакцины, согласно международному протоколу исследования иммунобиологических препаратов СРМР (Committee for Proprietary Medicinal Products).

Цель исследования: оценить уровень антител к штаммам вируса гриппа у вакцинированных беременных.

Материалы и методы

Под наблюдением находились беременные женщины в возрасте от 20 до 40 лет во II (группа I, n = 27) и в III (группа II, n = 23) триместрах гестации, которые однократно вакцинировались против гриппа с использованием субъединичной иммуноадьювантной вакцины «Гриппол® плюс» с учетом показаний и противопоказаний. Группу сравнения (группа III) составили 19 небеременных женщин детородного возраста (20–40 лет).

Все женщины до включения в исследование подписывали добровольное информированное согласие и были ознакомлены с требованиями 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 и не-включения из протокола. Исследование являлось рандомизированным сравнительным на параллельных группах.

Вакцинация беременных против гриппа проводилась в эпидемиологические сезоны 2009–2010 и 2010–2011 гг., в которые штаммовый состав вакцинных препаратов был аналогичен. Уровень антител в сыворотке венозной крови исследовали до и через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после вакцинации.

Используемая для вакцинации против гриппа беременных и небеременных женщин полимер-субъединичная трехвалентная вакцина «Гриппол® плюс» (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) содержит антигены вируса гриппа А (H1N1 и H3N2) и В производства «Abbott Laboratories» (Нидерланды) — по 5 мкг антигена на каждый вирусный штамм, а также иммуноадьювант Полиоксидоний (500 мкг на 1 дозу), не содержит консерванта. Препарат вводился внутримышечно или глубоко подкожно однократно в дозе 0,5 мл.

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°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 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 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 трех критериев.

Таблица 1. Уровень серопротекции у беременных, вакцинированных субъединичной иммуноадьювантной вакциной, с учетом триместра гестации
 Table 1. Seroprotective antibodies level among pregnant women vaccinated by adjuvant trivalent subunit vaccine (taking into consideration trimester of gestation)

Периоды наблюдения Periods of control	Группа I II триместр (n = 27) Group I II trimester (n = 27)			Группа II III триместр (n = 23) Group II III trimester (n = 23)			Группа III Небеременные (n = 19) Group III Non-pregnant (n = 19)		
	A/H1N1/v	A/H3N2	B	A/H1N1/v	A/H3N2	B	A/H1N1/v	A/H3N2	B
До вакцинации (V) Before vaccination	3,7	11,1	22,2	8,7	13,0	26,1	2,6	14,1	25,7
1 месяц после V 1 st month after V	77,0 *	88,9 *	85,2 *	87,0 *	87,0 *	91,3 *	83,1 *	90,2 *	94,4 *
3 месяца после V 3 rd month after V	74,8	88,4	84,2	–	–	–	80,6	88,7	92,0
6 (3) месяцев после V/ 2–3 день после родов/ 6 (3) months after V/ 2–3 day after delivery	74,1	81,5	77,8	62,0	76,2	71,4	78,5	83,1	88,2
9 (6) месяцев после V/ 3 месяца после родов/ 9 (6) months after V/ 3 months after delivery	57,7 x	69,2	65,4	57,1 x	71,4	62,0	71,4	78,6	72,8
12 (9) месяцев после V/ 6 месяцев после родов/ 12 (9) months after V/ 6 months after delivery	48,2 **/1-3	65,4 **	57,7 **/1-3	50,0 **/2-3	61,1 **	55,6 **/2-3	67,6 **	72,5 **	69,1 **

Примечания: в скобках указан период времени, прошедший от момента вакцинации женщин II группы в III триместре беременности; * — различия статистически значимы (p < 0,05) при сравнении показателей между «до вакцинации (V)» и «1 мес. после V» — внутри групп I, II, III; ** — различия статистически значимы при сравнении показателей между «1 мес. после V» и «12 (9) мес. после V» — внутри групп I, II, III; 1,2-3 — различия статистически значимы при сравнении показателей женщин I, II групп и III группы.

Notes: There is a period of time in brackets that past since the time of vaccination of women of group II in 3rd trimester of gestation; * — difference is statistically important (p < 0.05) if compare the results of "before vaccination (V)" and "1 month after V" inside groups I, II, III; ** — difference is statistically important if compare the results of "1 month after V" and "12 (9) months after V" inside groups I, II, III; 1,2-3 — difference is statistically important if compare the results of women of groups I, II and group.

Таблица 2. Уровень и фактор сероконверсии у беременных, вакцинированных субъединичной иммуноадьювантной вакциной, с учетом триместра гестации

Table 2. Seroconversion level and factor among pregnant women vaccinated by adjuvant trivalent subunit vaccine (taking into consideration trimester of gestation)

Параметр Parameter	Группа I II триместр (n = 27) Group I II trimester (n = 27)			Группа II III триместр (n = 23) Group II III trimester (n = 23)			Группа III Небеременные (n = 19) Group III Non-pregnant (n = 19)		
	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B	A/H1N1	A/H3N2	B
Уровень сероконверсии, % The level of seroconversion, %	70,4	77,8	74,1	69,6	78,3	65,2	71,5	81,1	70,3
Фактор сероконверсии Factor of seroconversion	6,5	7,2	6,5	7,1	6,5	5,1 ²⁻³	6,8	7,6	6,9

Примечания: ²⁻³ — различия статистически значимы ($p < 0,05$) при сравнении показателей женщин II и III группы.Notes: ²⁻³ — difference is statistically significant ($p < 0.05$) if compare data of women of group II and III.

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

Субъединичная иммуноадьювантная вакцина содержит антигены трех разновидностей вируса гриппа, поэтому для оценки ее эффективности определяли титр антител с различной штаммовой специфичностью до и после вакцинации (табл. 1).

Анализируя уровень серопротекции, характеризующийся количеством лиц, содержащих средний и высокий титры антител ($\geq 1:40$), отмечено, что еще до проведения вакцинации у части женщин выявлялся титр антител к штаммам вируса гриппа в различной концентрации. Данный факт свидетельствует о том, что определенная прослойка лиц, независимо от физиологического состояния их организма на момент вакцинации, являлась носителем иммунной памяти о перенесенной ранее инфекции, обусловленной вирусом гриппа. Указанный показатель у всех обследуемых женщин был выше к вирусу гриппа В (22,2% — группа I, 26,1% — группа II и 25,7% — группа III). Через 1 месяц после иммунизации в исследуемых группах выявлено увеличение уровня серо-

протекции к штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, полностью отвечающее одному из критериев СРМР ($p < 0,05$) (табл. 1). В динамике поствакцинального периода наблюдалось постепенное снижение данного показателя, достигающее достоверных различий к 3 месяцам после родов у женщин I и II групп (вакцинированных во II и III триместрах соответственно) только по отношению к штамму вируса гриппа А/Н1N1/у ($p < 0,05$). Через 6 месяцев после родов (группы I и II) или 12 месяцев после вакцинации (группа III) во всех группах регистрировалась существенная утрата частью лиц антител к вирусу гриппа вакцинных штаммов. Наиболее выраженная регрессия уровня серопротекции наблюдалась в отношении антител к вирусу штаммов А/Н1N1/у, А/Н3N2 и В у женщин, вакцинированных во время беременности во II и III триместрах ($p < 0,05$). Подобная тенденция прослеживалась и у небеременных женщин, однако в данной группе сохранялось достаточно большое количество лиц, содержащих высокий уровень защитных антител, и достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Показатели скорости и интенсивности формирования протективного иммунитета — уровень и фактор сероконверсии, в сравниваемых группах, по всем штаммам вируса гриппа имели значения, отвечающие требованиям критериев СРМР (табл. 2).

Большинство полученных значений исследуемых показателей не имели различий между сравниваемыми группами. Исключение составили значения фактора сероконверсии по штамму вируса гриппа В у беременных, вак-

Таблица 3. Средняя геометрическая величина титра антител у беременных, вакцинированных субъединичной иммуноадьювантной вакциной, с учетом триместра гестации

Table 3. The average antibody geometric titer in pregnant women vaccinated by adjuvant trivalent subunit vaccine (taking into consideration trimester of gestation)

Периоды наблюдения Periods of control	Группа I II триместр (n = 27) Group I II trimester (n = 27)			Группа II III триместр (n = 23) Group II III trimester (n = 23)			Группа III Небеременные (n = 19) Group III Non-pregnant (n = 19)		
	A/H1N1/v	A/H3N2	B	A/H1N1/v	A/H3N2	B	A/H1N1/v	A/H3N2	B
До вакцинации (V) Before vaccination	7,54±0,17	8,79±0,23	13,96±0,26	8,60±0,23	10,62±0,24	14,36±0,25	8,02±0,15	9,12±0,21	14,19±0,21
1 месяц после V 1 st month after V	49,12±0,29 ¹⁻²	63,49±0,28	90,96±0,36	60,99±0,25	68,81±0,26	73,08±0,24	52,12±0,22	59,47±0,24	81,11±0,37
3 месяца после V 3 rd month after V	47,87±0,27	55,85±0,26	65,15±0,35	–	–	–	51,31±0,24	57,73±0,31	73,88±0,26
6 (3) месяцев после V/ 2-3 день после родов/ 6 (3) months after V/ 2-3 day after delivery	41,04±0,23	44,33±0,22	47,87±0,32	41,34±0,30	45,64±0,25	42,72±0,30 ²⁻³	48,56±0,22	55,53±0,24	63,13±0,36
9 (6) месяцев после V/ 3 месяца после родов/ 9 (6) months after V/ 3 months after delivery	30,64±0,23	29,83±0,22 ¹⁻³	32,32±0,29	30,72±0,31	31,75±0,32 ²⁻³	26,92±0,35 ²⁻³	44,82±0,25	51,79±0,23	57,71±0,31
12 (9) месяцев после V/ 6 месяцев после родов/ 12 (9) months after V/ 6 months after delivery	21,67±0,24 ^{**/1-3}	24,10±0,26 ^{**/1-3}	25,42±0,25 ^{**/1-3}	20,79±0,34 ^{**/2-3}	25,19±0,33 ^{**/2-3}	19,24±0,35 ^{**/2-3}	38,17±0,26 ^{**}	44,47±0,21 ^{**}	50,03±0,28 ^{**}

Средняя геометрическая титра антител (\log_2 СМТ АВ)
Mean geometric titer (\log_2 СМТ АВ)

Примечания: в скобках указан период времени, прошедший от момента вакцинации женщин II группы в III триместре беременности; ¹⁻² — различия статистически значимы (p < 0,05) при сравнении показателей женщин II и III групп; ** — различия статистически значимы при сравнении показателей между «1 мес. после V» и «12 (9) мес. после V» внутри групп I, II, III; ^{1,2-3} — различия статистически значимы при сравнении показателей женщин I, II групп и III группы.

Notes: There is a period of time in brackets that past since the time of vaccination of women of group II in 3rd trimester of gestation; ¹⁻² — difference is statistically important (p < 0.05) if compare the results of women of groups I and II; ** — difference is statistically important if compare the results of «1 month after vaccination (V)» and «12 (9) months after V» inside groups I, II, III; ^{1,2-3} — difference is statistically important if compare the results of women of groups I, II and group III.

цинированных в III триместре гестации (5,1), по отношению к аналогичному показателю в группе небеременных женщин (6,9) ($p < 0,05$).

Динамика титров антител, оцениваемая по средней геометрической величине (средняя геометрическая титра антител — СГТ АТ), отражает снижение концентрации антител с течением времени в поствакцинальном периоде (табл. 3).

Отмечено, что через 1 месяц после иммунизации СГТ АТ к вирусу гриппа А/Н1N1/ν у женщин, привитых во II триместре, была ниже ($49,12 \pm 0,29$), чем у лиц, вакцинированных в III триместре беременности ($60,99 \pm 0,25$) ($p < 0,05$). Во все последующие периоды наблюдения данный показатель у беременных не имел различий по триместрам.

У беременных, привитых в III триместре гестации (группа II), через 3 месяца после вакцинации и на протяжении всех последующих периодов контроля СГТ АТ к вирусу гриппа В определялась в меньших значениях, чем у небеременных женщин (табл. 3) ($p < 0,05$). Аналогичная закономерность регистрировалась у женщин I и II групп ко всем вакцинным штаммам вируса гриппа через 12 и 9 месяцев после вакцинации, соответственно, по сравнению с III группой ($p < 0,05$).

Обсуждение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодные эпидемии гриппа в мире сопровождаются развитием 3–5 млн случаев тяжелых форм заболевания и до 500 случаев смерти. В России, несмотря на постепенное снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) и гриппом в последние годы, указанный показатель продолжает оставаться достаточно высоким. В настоящее время нет четких данных по заболеваемости гриппом беременных женщин. На основании проведенных эпидемиологических исследований специалисты ВОЗ включили беременных в группу риска развития тяжелого и осложненного течения гриппа. Работы российских ученых показали, что у беременных инфекция, вызванная вирусом гриппа А/California/7/2009/Н1N1/ν, часто протекала в тяжелой форме и сопровождалась развитием вирусно-бактериальной пневмонии средней (62,5%) и тяжелой (37,5%) степени, а также респираторного дистресс-синдрома легких (25%) [12]. Анализ раннего неонатального периода детей, рожденных матерями, перенесшими ОРИ во время беременности в период пандемии гриппа

А/Н1N1/ν-2009, показал более частую регистрацию нарушений адаптации, чем в группе младенцев здоровых женщин: у каждого второго ребенка была выявлена церебральная ишемия I степени, у каждого четвертого — II степени, гипербилирубинемия; врожденные пороки развития среди новорожденных от матерей, перенесших ОРИ во II триместре гестации, составили 5,1% случаев — 7 детей, из них 2 ребенка имели летальные пороки [11]. Таким образом, признанная во всем мире вакцинопрофилактика гриппа у беременных является безальтернативным методом защиты от данного заболевания, а также способствует снижению частоты возникновения возможных тяжелых осложнений инфекции.

Проведение впервые в России вакцинации беременных против гриппа диктовало необходимость оценки ее безопасности и иммунологической эффективности. Для иммунизации использовалась полимер-субъединичная иммуноадьювантная вакцина, которая ранее не применялась, соответственно не было изучено ее влияние на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного, а также формирование поствакцинального иммунитета. В предыдущих исследованиях было показано, что частота развития местных и системных реакций у беременных при применении субъединичной иммуноадьювантной вакцины не отличается от таковой у беременных из группы плацебо, а также небеременных женщин и не влияет на физиологическое развитие плода и новорожденного [4, 18, 19, 20, 21].

Из литературных источников известно, что у женщин во время беременности наблюдается транзиторная иммуносупрессия с подавлением Т-клеточного иммунного ответа (Th1, Th17, Т-киллеры), снижением функциональной активности NK/NKT-клеток, в связи с этим возникли вопросы: способна ли беременная женщина в ответ на введение вакцины синтезировать то же количество специфических антител к штаммам вируса гриппа, что и небеременная, и эффективна ли вакцинация во II и III триместрах беременности с использованием нового, ранее не изученного вакцинного препарата. При исследовании исходного уровня антител было отмечено, что часть беременных уже имели условно защитный титр IgG-антител к штаммам вируса гриппа, что могло быть связано с перенесенной до беременности инфекцией. В первые месяцы после вакцинации иммунный ответ у женщин, привитых трехвалентной иммуноадьювантной вакциной на разных сроках беременности, не отличался от такового у небеременных,

и полностью отвечал всем критериям СРМР. Со временем, после рождения ребенка, у женщин наблюдалось более выраженное снижение уровня серопротекции, в особенности к штамму гриппа А/Н1N1/v, по сравнению с группой контроля. Через 12 месяцев после вакцинации скорость регрессии уровня серопротекции в группах вакцинированных беременных с учетом срока гестации составляла: 1,6–1,7 (А/Н1N1/v), 1,4 (А/Н3N2) и 1,5–1,6 (В) раза, в то время как у небеременных женщин этот показатель был ниже: 1,2 (А/Н1N1/v), 1,2 (А/Н3N2) и 1,4 (В) раза. Данная закономерность подтверждалась уменьшением значений СГТ АТ в динамике последних месяцев наблюдения. Это может быть связано с множеством факторов, способствующих развитию иммуносупрессии беременных, таких как изменение общего гормонального фона, повышение уровня прогестерона, β_2 -микроглобулина, альфа-фетопротеина и др. Тем не менее, по-

казано, что введение вакцины во II и III триместрах беременности сопровождается синтезом специфических антител в протективных значениях, которые соответствуют общепризнанным критериям СРМР. Этим подтверждается международный опыт по эффективности и безопасности вакцинации против гриппа беременных, в том числе с использованием отечественной субъединичной иммуноадьювантной вакцины, регламентированное Национальным календарем профилактических прививок РФ 2014 г. [3, 7, 16, 17].

Благодарности

Авторы выражают благодарность главному врачу ГУЗ «Ульяновской областной детской клинической больницы им. Ю.Ф. Горячева», заслуженному врачу Российской Федерации А.М. Лебедевко за помощь в организации исследования.

Список литературы/References

1. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Влияние активной иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции у детей с бронхиальной астмой на течение заболевания и микробный спектр мокроты // Российский аллергологический журнал. 2006. № 5. С. 31–35. [Andreeva N.P., Petrova T.I., Kostinov M.P. Effects of active immunization against influenza and pneumococcal infection in children with bronchial asthma on the course of disease and microbial spectrum of sputum. *Rossiiskii allergologicheskii zhurnal = Russian Allergological Journal*, 2006, no. 5, pp. 31–35. (In Russ.)]
2. Андреева Н.П., Петрова Т.И., Костинов М.П. Клиническая эффективность профилактики гриппа у детей с аллергическими заболеваниями органов дыхания // Медицинская иммунология. 2011. Т. 13, № 4–5. С. 348–349. [Andreeva N.P., Petrova T.I., Kostinov M.P. Clinical effectiveness of prevention of influenza in children with allergic respiratory diseases. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2011, vol. 13, no. 4–5, pp. 348–349. (In Russ.)]
3. 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. 42 с. [Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., Kiselev O.I., Erofeeva M.K., Krasnopol'skiy V.I., Novikov S.V., Serova O.F., Briko N.I., Chuchalin A.G. Vaksinat'siya beremennykh protiv grippa: federal'nye klinicheskie rekomendatsii [Vaccination of pregnant women against influenza: federal guidelines]. *N. Novgorod: Remedium Privolzhje*, 2015, 42 p.]
4. 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. Т. 10, № 6. С. 44–48. [Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Savisko A.A., Tarbaeva D.A., Solovieva I.L. True and false responses in pregnant women to the vaccine against influenza. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2011, vol. 10, no. 6, pp. 44–48. (In Russ.)]
5. Лусс Л.В., Костинов М.П. Проблемы терапии и профилактики гриппа: мифы об опасностях поствакцинальных реакций, результаты анализа поствакцинальных осложнений после прививки против гриппа у детей Пермского края // Иммунология. 2009. № 1. С. 13–21. [Luss L.V., Kostinov M.P. Problems of therapy and prevention of influenza: myths of the threats of post-vaccination reactions, results of analysis of post-vaccination complications after vaccination against influenza in children, residents of the Perm region. *Immunologiya = Immunology*, 2009, no. 1, pp. 13–21. (In Russ.)]
6. Некрасов А.В., Пучкова Н.Г., Костинов М.П. Эффективность и безопасность вакцины «Гриппол®плюс» у разных контингентов // Педиатрия. 2010. № 3. С. 25–28. [Nekrasov A.V., Puchkova N.G., Kostinov M.P. Efficiency and safety of the vaccine «Grippol®plus» from different contingents. *Pediatriya = Pediatrics*, 2010, no. 3, pp. 25–28. (In Russ.)]
7. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 125н от 21.03.2014. М., 2014. 9 с. [Ob utverzhdenii natsional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam: prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii № 125n ot 21.03.2014. [Approval of national preventive vaccination calendar and vaccination calendar epidemic indications: Russian Federation Ministry of Health order No. 125 (21.03.2014)]. *Moscow*, 2014. 9 p.]
8. Протасов А.Д., Чебыкина А.В., Костинов М.П., Жестков А.В., Чучалин А.Г. Является ли комбинированная вакцинация против респираторных инфекций положительным фактором в изменении функционального статуса

- у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких? // Пульмонология. 2014. № 6. С. 49–55. [Protasov A.D., Chebykina A.V., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Chuchalin A.G. Does a combined vaccine against respiratory infection contribute to functional improvement in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2014, no. 6, pp. 49–55. doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-6-49-55 (In Russ.)]
9. Рекомендации по организации и проведению вакцинации беременных и родильниц против гриппа А (H1N1): информ. письмо № 15-4/3108-07 от 11 декабря 2009 г. [Rekomendatsii po organizatsii i provedeniyu vaksinatcii beremennykh i rodil'nits protiv grippa A (H1N1): inform. pis'mo № 15-4/3108-07 ot 11 dekabrya 2009 g. [Recommendations on organizing and conducting vaccination of pregnant and postpartum women against influenza A (H1N1): inform. letter no. 15-4/3108-07 of December 11, 2009]. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7577-informatsionnoe-pismo-15-4-3108-07-ot-11-dekabrya-2009-g> (06.04.2017)
 10. Скочилова Т.В., Воробьева В.А., Костинов М.П., Тарасова А.А., Коровкина Т.И., Юшкова И.Ю., Лукачев И.В. Вакцинация против пневмококковой и гриппозной инфекций у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 4. С. 6–10. [Skochilova T.V., Vorobyov V.A., Kostinov M.P., Tarasova A.A., Korovkina T.I., Yushkova I.Yu., Lukachev I.V. Vaccination against pneumococcal and influenza infections in children and adolescents with diabetes of the 1st type. *Problemy endokrinologii = Problems of Endocrinology*, 2009, vol. 55, no 4. pp. 6–10. (In Russ.)]
 11. 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. С. 67–71. [Tarbaeva D.A., Kostinov M.P., Zagorodnyaya E.D., Josephson S.A., Cherdantsev A.P. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancies complicated with acute respiratory infection during the second trimester of gestation. *Akusherstvo i ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*, 2012, no. 2, pp. 67–71. (In Russ.)]
 12. 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 иммунологии. 2011. № 4. С. 71–76. [Tarbaeva D.A., Kostinov M.P., Josephson S.A., Zagorodnyaya E.D. Clinical course and outcomes of influenza A (H1N1) 2009 in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, no. 4, pp. 71–76. (In Russ.)]
 13. Тарасова А.А., Колбасина Е.В., Лукушкина Е.Ф., Кузмичев Ю.Г., Костинов М.П. Иммуногенность и безопасность трехвалентной иммуноадьювантной субъединичной противогриппозной вакцины у детей с сахарным диабетом 2-го типа: результаты проспективного сравнительного исследования // Вопросы современной педиатрии. 2016. Т. 15, № 5. С. 489–497. [Tarasova A.A., Kolbasina E.V., Lukushkina E.F., Kuzmichev Yu.G., Kostinov M.P. Immunogenicity and safety of a trivalent subunit immunoadjuvant influenza vaccine in children with type 1 diabetes: results of a prospective comparative study. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Issues of Modern Pediatrics*, 2016, vol. 15, no. 5, p. 489–497. doi: 10.15690/vsp.v15i5.162 (In Russ.)]
 14. Чебыкина А.В., Костинов М.П. Поствакцинальный иммунитет против гриппа у пациентов с хронической бронхолегочной патологией // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. № 4. С. 76–80. [Chebykina A.V., Kostinov M.P. Postvaccination immunity against influenza in patients with chronic broncho-pulmonary pathology. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, no. 4, pp. 76–80. (In Russ.)]
 15. Чебыкина А.В., Костинов М.П., Магаршак О.О. Оценка безопасности и эффективности вакцинации против гриппа пациентов с хроническим обструктивным синдромом // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. Т. 55, № 6. С. 50–53. [Chebykina A.V., Kostinov M.P., Magarshak O.O. Estimation of safety and efficiency of vaccination from a flu at patients with chronic obstructive lung syndrome. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2010, vol. 55, no. 6, pp. 50–53. (In Russ.)]
 16. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных: руководство для врачей. М.: 4МПресс, 2013. 96 с. [Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vaksinoprofilaktika grippa u beremennykh: rukovodstvo dlya vrachei [Influenza vaccination in pregnant women: guide for physicians]. Moscow: 4MPress, 2013. 96 p.]
 17. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных: руководство для врачей. Изд. 2-е, доп. М.: Группа МДВ, Арт-студия «Созвездие», 2014. 112 с. [Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vaksinoprofilaktika grippa u beremennykh: rukovodstvo dlya vrachei [Influenza vaccination in pregnant women: guide for physicians]. Moscow: MDV Group, Art-Studio Sozvezdie, 2014. 112 p.]
 18. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И., Вознесенская Н.В. Вакцинация беременных против гриппа А(H1N1) // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2011. № 4. С. 46–50. [Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I., Voznesenskaya N.V. Vaccination of pregnant women against influenza A(H1N1). *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2011, no. 4, pp. 46–50. (In Russ.)]
 19. 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. Т. 58, № 2. С. 30–34. [Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I., Lyutaya Z.A., Kutbitdinov M.H. Analysis of ante- and postnatal fetal development after influenza vaccination of pregnant women. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*, 2013, vol. 58, no. 2, pp. 30–34. (In Russ.)]
 20. 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. С. 80–84. [Cherdantsev A.P., Kuselman I.A., Kostinov M.P., Lyutaya Z.A., Deryabina E.V., Azizova R.S., Miller R.H. Development in the postnatal period of children born to vaccinated against influenza in pregnant women. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal = Ulyanovsk Medical and Biological Journal*, 2012, no. 3, pp. 80–84. (In Russ.)]

21. Черданцев А.П., Кусельман А.И., Синицына М.Н., Шалагина М.Е., Костинов М.П., Тарбаева Д.А. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных // Медицинский альманах. 2011. Т. 17, № 4. С. 120–122. [Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., Sinitsyn M.N., Shalagina M.E., Kostinov M.P., Tarbaeva D.A. Clinical study of the safety of vaccination against influenza in pregnant women. *Meditsinskii al'manakh = Medical Almanac*, 2011, vol. 17, no. 4, pp. 120–122. (In Russ.)]
22. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Shteyner M.L., Kazharova S.V., Tezikov Y.V., Lipatov I.S. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical and immunological effects of mono-vaccination against influenza using an immunoadjuvant vaccine of a new class versus combined administration S. pneumoniae, H. influenza and influenza vaccines. In: Steps forwards in diagnosing and controlling influenza: ed. by M.M. Daddour. *InTech*, 2016, pp. 239–253. doi: 10.5772/61910

Авторы:

Костинов М.П., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Черданцев А.П., д.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск, Россия;

Шмитко А.Д., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Праилова Д.А., аспирант Национального НПЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия;

Протасов А.Д., к.м.н., доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, Самара, Россия;

Дагиль Ю.А., аспирант Института иммунологии ФМБА России, Москва, Россия;

Костинова Т.А., младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Ахматова Н.К., д.м.н., профессор, зав. лабораторией механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Хромова Е.А., аспирант лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Рыжов А.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Благовидов Д.А., аспирант лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Полищук В.Б., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Магаршак О.О., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Коровкина Е.С., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия.

Authors:

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of Russian Federation, Head of the Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Epidemiology, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Cherdantsev A.P., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of Pediatrics, Ulyanovsk State University, Ministry of Health of Russia, Ulyanovsk, Russian Federation;

Shmitko A.D., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Praulova D.A., PhD Student, Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation;

Protasov A.D., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Samara State Medical University, Samara, Russia.

Dagil U.A., PhD Student, Institute of Immunology, FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation;

Kostinova T.A., Junior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Akhmatova N.K., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Mechanisms of Regulation of Immunity, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Chromova E.A., PhD Student, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Ryzhov A.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Blagovidov D.A., PhD Student, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Polishchuk V.B., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Magarshak O.O., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Korovkina E.S., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation.