

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО КОНТРОЛЮ
ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С ОКАЗАНИЕМ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ
(НАСКИ)

Вакцинация беременных против гриппа

Федеральные клинические рекомендации

Москва 2015 г

Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. – Москва, 2015 – 41 с.

Разработано:

ФГБУ «НИИВС им.И.И.Мечникова» РАН (Зверев В.В., Костинов М.П.)
ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Черданцев А.П., Кусельман А.И.)

ФГБУ «НИИ гриппа» МЗ РФ (Киселёв О.И., Ерофеева М.К.)

ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» МЗ РФ (Краснопольский В.И., Новикова С.В., Серова О.Ф)

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Брико Н.И.)

НИИ пульмонологии ФМБА (Чучалин А.Г.)

В федеральных рекомендациях представлены современные аспекты эпидемиологии и профилактики гриппа среди беременных и детей раннего возраста, его влияния на течение беременности и развитие плода. Приведены рекомендации ВОЗ и ECDC по вакцинации беременных против гриппа, а также результаты наблюдений безопасности и иммунологической эффективности использования разных инактивированных субъединичных вакцин, проведенных в Российской Федерации.

Рекомендации предназначены для практикующих врачей разных специальностей, включая акушеров-гинекологов, терапевтов, эпидемиологов, клинических иммунологов и педиатров, а также для студентов, аспирантов и преподавателей медицинских ВУЗов и системы последиplomного медицинского образования.

Оглавление

1. Введение	4
2. Методология	5
3. Определение гриппа, свойства возбудителя	8
3.1. Особенности эпидемиологии гриппа у беременных	9
3.2. Особенности клинического течения и осложнений гриппа у беременных	14
3.3. Эпидемиология гриппа среди детей раннего возраста	15
4. Тактика клинического ведения беременных, больных гриппом	15
5. Вакцинация беременных против гриппа	17
5.1. Безопасность вакцинации для беременных	20
5.2. Безопасность вакцинации беременных на развитие плода и новорождённых	23
5.3. Эффективность вакцинации беременных против гриппа	23
5.4. Трансплацентарный поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа у детей, рождённых привитыми беременными	25
6. Роль врача в подготовке и проведении вакцинации беременных	
6.1. Общий подход к подготовке вакцинации беременных	26
6.2. Оценка клинического состояния женщины перед вакцинацией	28
6.3. Информация для беременных по течению поствакцинального периода	28
6.4. Информированное согласие на проведение вакцинации	29
6.5. Проведение вакцинации	29
6.6. Вакцинация лиц окружения	30
7. Вакцинные препараты, разрешённые для иммунопрофилактики гриппа у беременных	30
7.1. Характеристика препаратов	31
8. Приложение	34
9. Список литературы	35

1. Введение

В рекомендациях ECDC (Европейского Центра Контроля и Профилактики болезней) подчёркивается: *«Вакцинация против гриппа является основной стратегией профилактики тяжёлого и осложнённого течения этой инфекции даже в том случае, если прививка окажется менее эффективной, чем ожидалось»*

Вакцинация беременных против гриппа субъединичными и сплит-вакцинами планово выполняется в некоторых странах Европы и Америки уже более 20 лет, при этом её иммунологическая эффективность достигает 70 – 85%. При вакцинации беременных против гриппа, прежде всего, преследуется цель устранить или ограничить возможность реализации инфекции в случае эпидемического контакта женщины с больным человеком. В поствакцинальном периоде происходит формирование специфического протективного иммунитета у женщин с последующей трансплацентарной защитой плода и новорождённого.

В Российской Федерации вопрос вакцинопрофилактики гриппа остро возник в связи с событиями пандемической угрозы 2009-2010 годов. Несмотря на отсутствие государственных регламентирующих документов по широкому внедрению иммунизации беременных, в некоторых регионах страны в этот период впервые были использованы отечественные иммуноадьювантные и зарубежные безадьювантные субъединичные и сплит вакцины, что во многом позволило избежать тяжёлых последствий эпидемии гриппа среди беременных.

В настоящее время в соответствии с Приказом Минздрава России от 21.03.2014 № 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" иммунизация беременных включена в контингенты, подлежащие иммунизации против гриппа в РФ.

В данных рекомендациях представлены материалы, раскрывающие необходимость, безопасность и эффективность вакцинопрофилактики гриппа среди беременных.

2. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:
поиск в электронных базах данных, материалы собственных исследований

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации открытого доступа из ресурса Всемирной организации здравоохранения, базы данных MedLine, EuroFlu, ECDC, PubMed, ScinceDirect, eLibrary.

Методы, используемые для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов
- Оценка значимости и соответствия с рейтинговой схемой (схема прилагается)

Рейтинговая схема для оценка силы рекомендаций (Таблица 1):

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай- контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью

	причинной взаимосвязи
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев)
4	Мнение экспертов

Методы, использованные для анализа доказательств:

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств:

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в её валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу вытекающих из нее рекомендаций.

Методологическое изучение базировалось на нескольких ключевых вопросах, которые акцентировались на особенностях дизайна исследования, оказывающих существенное влияние на валидность результатов и выводов. Эти ключевые вопросы варьировали в зависимости от типов исследований, и применяемых вопросников, используемых для стандартизации процесса оценки публикаций. В оригинальных исследованиях за основу принят протокол ОСГ-III-00-009/2009, разработанный ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ совместно с ФГБУ «НИИВС им. И.И.Мечникова» РАН РФ.

Для исключения возможного влияния субъективного фактора, результаты доступных научных публикаций и данные собственных исследований подвергались независимым экспертным оценкам как внутри страны, так и за рубежом.

Таблицы доказательств:

таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:

консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (таблица 2):

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов

B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательств 1++ или 1+
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательств 2++
D	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства из исследований с уровнем доказательств 2+

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points - GPPs):

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка;
- Внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которые отметили доступность в понимании представленного материала и доказательств.

Получены комментарии со стороны врачей акушер-гинекологов, эпидемиологов, терапевтов и педиатров в отношении доходчивости изложения материала и оценки важности данных рекомендаций, как рабочего инструмента в повседневной практике.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались членами рабочей группы. Каждый пункт анализировался, а вносимые в рекомендации изменения регистрировались.

Консультация и экспертная оценка:

Мнения специалистов и уточнения, вошедшие в настоящие рекомендации, были представлены на дискуссии, проведенной в рамках программы XXI Национального конгресса «Человек и лекарство» (2014

год), во время презентации руководства для практических врачей «Вакцинация гриппа у беременных».

Проект рекомендаций был рецензирован независимыми экспертами, которые прокомментировали практическую важность, степень доходчивости и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Рабочая группа:

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации:

Сила рекомендаций (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - good practice points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

3. Определение гриппа, свойства возбудителя

Грипп – острое инфекционное заболевание дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом, имеющим высокую эпидемиологическую и клиническую значимость, с высокой частотой осложнений среди лиц повышенного уровня риска.

Вирусу гриппа присуща уникальная способность к изменчивости путём мутаций, рекомбинаций и реассортации генов, что приводит к появлению новых модификаций биологических свойств возбудителя и определяет неконтролируемое распространение инфекции. Иммуитет, формируемый у населения в результате вакцинопрофилактики, приводит к появлению новых дрейф-вариантов, ускользающих от вируснейтрализующего действия специфических антител. В настоящее время выявлено более 2000 вариантов вируса, различающихся между собой антигенным спектром [1].

Частицы вируса гриппа плеiomорфны, однако наиболее распространена сферическая конфигурация. Снаружи частицы покрыты липидной мембраной, сформированной из мембраны заражённой клетки. В неё включены белки – гемагглютинин (HA) и нейроминидаза (NA), ответственные за узнавание клетки-мишени, проникновение внутрь и распространение вновь образованных вирусов. Также мембрана патогена содержит белковые каналы (M2), необходимые для распаковки вируса внутри клетки. Под оболочкой вирусной частицы находятся белковые

структуры, окружающие генетический материал. Внутренние компоненты вирусной частицы (нуклеокапсид) с мембранной оболочкой и поверхностными белками связывает белок М1. К структурным белкам также относятся NP-белок (связан непосредственно с 8 молекулами РНК генома), белки РВ1, РВ2 и РА (необходимы для копирования генетического материала вируса). Помимо этого, вирус гриппа синтезирует два белка, отвечающие за ингибирование интерферонов (белок NS1) и за транспорт генетического материала вируса из ядра в цитоплазму (белок NS2). На биологических моделях было показано, что NS1 также выступает фактором вирулентности с усилением цитотропного влияния, и обеспечивает системное распространение вируса (генерализация процесса) из бронхолёгочной системы с быстрым повреждением центральной нервной системы [2, 3, 4, 5].

В *интегративную стадию* вирус гриппа через поверхностный белок гемагглютинин связывается с мембранными рецепторами и проникает внутрь клетки. В цитоплазме клетки-реципиента происходит вирусная дизъюнкция, в результате чего генетический материал вируса попадает в ядро и запускается синтез специфических белков и новых копий вирусного генома. На матрице геномных РНК вируса, оказавшихся в ядре, собираются копии, которые выходят в цитоплазму. Рибосомы заражённой клетки активно синтезируют вирусные белки для формирования вириона. Зрелые вирусные частицы покидают заражённую клетку при участии белка нейроминидазы (NA). NA также необходима для предотвращения повторного заражения вирусинфицированных клеток, в которых вирус-репликативный потенциал уже достаточно ослаблен. При накоплении в заражённой клетке определённой критической массы зрелых вирусов, происходит спонтанная активация процесса аутолиза (апоптоза). Описан новый вирусный белок РВ1-F12 (виropорин), который ответственен за активацию апоптоза вирус-инфицированной клетки и способен ингибировать синтез интерферонов (в присутствии NS1). За счёт высокой концентрации виropорина выход вирусов гриппа в кровь из мест кумуляции (эпителиальный покров респираторного тракта), может приводить к серьёзным последствиям – индуцировать массовую гибель моноцитов и макрофагов, в результате чего значительно ослабляется цитокиносекреция иммунными клетками (прежде всего интерферонов) и нарушаются ранние этапы формирования специфического иммунного ответа [6, 7, 8, 9, 10].

3.1. Особенности эпидемиологии гриппа у беременных

Эпидемиологически значимыми для человека являются 2 подтипа вируса гриппа А – H3N2 и H1N1 и вирус гриппа В. В результате коциркуляции разных подтипов вируса в один и тот же эпидемический сезон

в различных странах возможны массовые вспышки заболевания с разной этиологией. Гетерогенность популяции эпидемических вирусов также возрастает за счёт дивергентного характера изменчивости вирусов гриппа, что приводит к одновременной циркуляции вирусов, относящихся к различным эволюционным ветвям. В этих условиях создаются предпосылки для одновременного инфицирования человека различными возбудителями, что приводит к формированию смешанных популяций и реассортации как между вирусами ко-циркулирующих подтипов, так и среди штаммов в пределах одного подтипа [1, 11, 12, 13].

В основу классификации вирусов гриппа положены антигенные различия двух поверхностных гликопротеинов – гемагглютинина (HA) и нейраминидазы (NA). В результате, все вирусы гриппа подразделяют на 3 типа – вирусы гриппа типа А, типа В и типа С. Различают 16 подтипов HA и 9 подтипов NA (рис.1) [11].







Подтипы гемагглютинина		Подтипы нейраминидазы	
HA ₁		NA ₁	
HA ₂		NA ₂	
HA ₃		NA ₃ -NA ₉ *	
HA ₄ -HA ₁₅ *			

Рис. 1. Классификация вирусов гриппа А и виды животных и птиц - промежуточные и конечные хозяева в цепи передачи инфекции к человеку.

**Примечание:* HA₇ и NA₇-NA₈ выявили и у лошадей

В популяции человека до настоящего времени выявлены вирусы гриппа А только трёх подтипов с HA₁, HA₂ и HA₃. При этом вирусы содержат только два типа нейроминидазы – NA₁ и NA₂. Доказана их стабильная циркуляция в течение 20-го столетия, начиная с пандемии 1918 года [14]. Вирусы гриппа А (в меньшей степени В) способны изменять структуру HA и NA. Для вируса гриппа А характерны два типа изменчивости [12]:

1. Точечные мутации в вирусном геноме с соответствующим изменением в HA и NA (антигенный дрейф);
2. Полная замена одного или обоих поверхностных гликопротеинов (HA и NA) вируса путём реассортации/рекомбинации (антигенный шифт), в результате которого появляется

принципиально новый вариант вируса, способный вызывать гриппозные пандемии.

Для вируса гриппа В антигенная изменчивость ограничивается только дрейфом, т.к. до сих пор не находят его природного резервуара среди птиц и животных. Для вируса гриппа С характерна большая стабильность антигенной структуры и с ним связаны лишь локальные вспышки и случаи спорадического заболевания [11, 12].

Один из главных вопросов механизма внезапного происхождения новых пандемических вирусов – выяснение возможных мест резервации возбудителя в биосфере. Существует мнение о существовании прослойки лиц в человеческой популяции с особым гипоэргичным иммунным ответом, в которых вирус гриппа может длительно персистировать с выходом в повторную эпидемию [1].

Возникновение пандемии гриппа А/Н1N1/ν 2009 года среди населения планеты объясняется сложной генетической комбинацией и животным происхождением генов, кодирующих поверхностные белки вируса (НА и NA) на фоне низкого уровня популяционного иммунитета. Грипп А/Н1N1/ν является более вирулентным, чем сезонный грипп (коэффициент инфицирования сезонным гриппом А составляет 5-15%, в то время, как пандемическим штаммом – 22-33%) [11].

В России, как и в других странах, основная тяжесть гриппа А/Н1N1/ν пришлась на детей школьного возраста и молодых взрослых людей. Заболеваемость детей 0-2 и 3-6 лет была традиционно высока, но превышала среднюю эпидемическую заболеваемость за последние 20 лет всего на 2-7%, в то время, как в возрасте 7-14 лет это превышение достигало 12,1% (в 1,6 раза выше, чем в обычные эпидемии). Вместе с тем, заболевания среди детей 0-2, 3-6 и 7-14 лет протекали относительно легко, что подтверждается достаточно редкой госпитализацией заболевших: 5,3%, 1,9% и 1,5% соответственно. Больные в возрасте 15-64 лет и старше 65 лет нуждались в госпитализации в 3,4 и 2,8 раза чаще, чем в предыдущую эпидемию. Из числа госпитализированных женщин с подтверждённым гриппом А/Н1N1/ν на долю беременных приходилось 31,5%, в то время, как из числа заболевших обычным (сезонным) гриппом А – лишь 19,4%. В некоторых регионах России было выявлено, что в 2009-2010 годах, в период доминирования в циркуляции нового пандемического штамма вируса гриппа А/Н1N1/ν временно исчез из циркуляции предыдущий подтип А/Н1N1/, вызывающий сезонные эпидемические подъёмы [15, 16, 17].

По официальным данным, из 531 случаев смерти от лабораторно подтверждённого гриппа 79,4% приходилось на возраст 18-53 года, 4,5% - на детей 0-17 лет и 3,0% - на лиц 65 лет и старше. Число умерших в эпидемию гриппа А/Н1N1/ν в 50-100 раз превышало число смертельных исходов в эпидемии двух последних десятилетий, когда в наблюдаемых

городах регистрировалось всего от 5 до 10 случаев смерти. Анализ случаев смертельного исхода от лабораторно подтверждённого гриппа выявил, что наиболее часто отягощающими обстоятельствами являлись заболевания эндокринной системы – 9,2%, в том числе ожирение – 5,8%, иммунодефицитные состояния, включая ВИЧ, болезни крови и новообразования – по 5,3%, а также заболевания сердечно-сосудистой системы – 6,4%, беременность – 4,5%, хронические заболевания лёгких – 3,6% [17, 18, 19].

Эпидемиологическую опасность для окружающих определяют два фактора: количество вируса в слизи верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома у больного человека. Наибольшую эпидемиологическую опасность представляют больные гриппом в разгар заболевания. В тоже время известно, что и в период реконвалесценции вирус продолжает выделяться во внешнюю среду. Так, сроки обнаружения вируса гриппа А/Н1N1/ составляют 21-26 дней, вируса А/Н2N2/ - 25 дней, А/Н3N2/ - 22 дня, вируса В – до 30 дней. В редких случаях длительность заразного периода может удлиниться до 150-180 суток от начала заболевания.

После перенесенной инфекции информация о вирусе сохраняется в иммунной памяти человека на всю жизнь. При заражении новым подтипом гриппа первыми в крови появляются антитела к тем штаммам, которыми человек переболел ранее, а позднее – к текущему вирусу [1, 12].

Беременные составляют группу высокого риска по неблагоприятному течению респираторных инфекций, среди которых грипп является лидирующим заболеванием, часто заканчивающимся трагично для самой беременной и её будущего ребёнка.

Описаны крайне тяжелые формы гриппа у беременных с высоким уровнем летальности, наблюдаемые во время пандемии начала 20-го столетия. Пандемия гриппа А/Н2N2/ 1957 года унесла из жизни более 50% женщин, находящихся на разных сроках беременности, что составило до 10% всех смертельных случаев от этой инфекции в эпидемический сезон [20, 2, 22, 23].

Эпидемиологические наблюдения за заболеваемостью гриппом в межпандемический период в высокоразвитых странах за последние 20 лет в сезоны пиковой заболеваемости показали более частые госпитализации беременных по сравнению с обычными женщинами. Так, в Канаде до 60% заболевших гриппом беременных нуждались в госпитализации в связи с развитием у них тяжёлых осложнений со стороны органов дыхания [24, 25].

События, вызванные последней пандемией гриппа, обусловленной циркуляцией вируса штамма А/California/7/2009(Н1N1)v показали примерно сопоставимую частоту госпитализаций беременных с тяжёлым

течением инфекции. В странах Европы и Северной Америки необходимость помещения беременных в стационар составила от 4,3% (Ирландия) до 13% (США) от числа всех госпитализаций населения, связанных с гриппом [26;27;28]. Около 60% больных женщин нуждалось в интенсивных лечебных мероприятиях [29;30]. Наиболее часто беременные госпитализировались во втором или третьем триместрах беременности, причём до 51% из них имели различные отягощающие фоновые состояния [31].

Летальность среди беременных, с тяжёлой гриппозной инфекцией, вызванной вирусом A/California/7/2009(H1N1)v в разных странах была различной. Так, в Нидерландах смертельных исходов за весь период пандемии зарегистрировано не было. В тоже время в других странах Европы летальность от гриппа среди беременных составляла от 0,7% (Греция), до 6,9% (Великобритания) [26, 27, 32]. За весь пандемический период в Англии летальность среди беременных составила 90:100 000 клинических случаев. В Австралии и США доля умерших беременных женщин среди всех смертельных случаев от пандемического гриппа составляла от 1,6% до 16% [26]. В России этот показатель составил 0,22 – 0,3% от всех беременных, повысив материнскую летальность до 15,8%. По данным статистики только в Ульяновской области материнская смертность с сентября 2009 по октябрь 2010 год достигла 42,8% [33].

Большинство смертельных случаев наблюдается в третьем триместре гестации, как наиболее критичном периоде беременности для женщины в плане трудно предсказуемого исхода гриппа [34].

Сезонный грипп имеет меньшее число осложнённого течения среди беременных. Так, при анализе 503 заболевших гриппом людей было показано, что в 381 случае (76%) пациенты нуждались в госпитализации и 122 (24%) - в помещении больных в отделение реанимации. Из всех наблюдаемых только 7 пациентов были беременными женщинами (1,4%). Ни у одной госпитализированной беременной с сезонным гриппом не было тяжёлых осложнений, потребовавших пребывания пациента в палате интенсивной терапии. Летальных исходов также зарегистрировано не было [35]. По данным других источников, при наблюдении за 107 госпитализированными беременными с диагностированным гриппом А (сезон 2003/04), 12% этих женщин заболели пневмонией. В тоже время у них не было выявлено особенностей акушерского анамнеза и течения неонатального периода у их новорожденных [36].

Ограниченность данных по частоте осложнённых форм гриппа среди беременных и их госпитализаций во время сезонных эпидемий объясняется тем, что до недавнего времени системы мониторинга обычно не включали таких больных в особую группу наблюдения, и все случаи гриппа у беременных входили в общую статистику инфекционной заболеваемости населения [26].

3.2. Особенности клинического течения и осложнений гриппа у беременных

По результатам ежегодных отчётов Канады по госпитализации беременных с респираторными заболеваниями, было показано, что за 1994 - 2000 годы около 300 случаев госпитализаций в год были связаны с лабораторно подтверждённым гриппом, 140 из которых приходились на женщин с сопутствующей акушерской патологией. При этом частота госпитализации в таких случаях составляла 150:100 000 всех беременных женщин в год.

<p><i>Наиболее важными факторами риска, приводящими к госпитализации беременных, больных гриппом являются:</i></p> <ul style="list-style-type: none">• обострение существовавшей ранее бронхиальной астмы• ожирение• сахарный диабет• поздние сроки беременности
--

Всё это увеличивает частоту госпитализации в 3-10 раз по сравнению с небеременными контрольными групп наблюдения [25, 37, 38, 39].

Число госпитализированных беременных с респираторными гриппоподобными заболеваниями увеличивается в зависимости от срока беременности (1,4% - во втором триместре и 4,7% - в третьем триместре). Причём, ***здоровые женщины в третьем триместре беременности имеют такой же риск тяжёлого течения респираторной инфекции, как небеременные женщины с хронической сопутствующей патологией*** [40, 41].

Перинатальная смертность регистрируется достоверно чаще среди младенцев, родившихся от больных гриппом женщин (39:1000 рождений), в сравнении с таким же показателем у детей от неинфицированных гриппом матерей (7:1000 рождений) [42].

Высокая перинатальная смертность обусловлена [42, 43, 44]:

- увеличением количества мертворождений;
- осложнениями гриппа со стороны беременной и плода на поздних сроках гестации;
- преждевременными родами

Женщины, у которых происходили преждевременные роды, в анамнезе чаще заражались гриппом в третьем триместре беременности, и имели более тяжёлое течение инфекции с клиникой вторичной пневмонии

и необходимостью госпитализации в отделение интенсивной терапии. Течение гриппа в третьем триместре беременности более часто являлось показанием для родоразрешения путем операции кесарева сечения [41, 43].

3.3. Эпидемиология гриппа среди детей раннего возраста

Дети представляют особую группу риска, поскольку частота респираторных вирусных инфекций и гриппа у них в 10 раз превышает заболеваемость взрослых, а среди детей-дошкольников этот показатель увеличивается в 16 раз [45]. Наиболее уязвимы дети первых 5 лет жизни, у которых число связанных с гриппом госпитализаций достигает аналогичных показателей выявляемых среди людей пожилого возраста [26, 32, 46].

Анализ последствий пандемии гриппа, вызванной вирусом штамма А/Н1N1/ν, показал, что в Европейских странах у детей в возрасте до 4-х лет регистрировалась самая высокая частота заболеваемости с наивысшим показателем госпитализации. Дети моложе 1 года, имели в 6 раз выше риск госпитализации от острой пневмонии на фоне осложнённого гриппа по сравнению с общим населением [29, 30, 32].

Пик детской смертности приходится на младенцев первого года жизни. Так, летальность среди детей от 1 до 17 лет составляет 4 - 8, в то время как у детей первого года жизни она достигает 14 на 10 000 детского населения. Большинство погибших детей (до 64%) имели тяжёлые сопутствующие заболевания [47, 48, 49].

Существуют особенности течения гриппа у детей первых 6 месяцев жизни, особенно выраженные у новорождённых. Лихорадка, которая является ведущим клиническим критерием остроты и тяжести заболевания, у новорождённого ребёнка может быть не выраженной или даже отсутствовать, что значительно затрудняет диагностику гриппа. Известно, что в 43% случаев грипп у новорождённых протекает без лихорадки [50, 51].

4. Тактика клинического ведения беременных, больных гриппом [52]

I. Госпитализация - КОГДА?

В период эпидемии госпитализация беременных показана:

1. при повышении температуры тела свыше 38°C, а при наличии сопутствующих экстрагенитальных заболеваний – более 37,5°C;
2. при средней и тяжёлой степени тяжести течения гриппа;
3. при осложнении пневмонией
4. всем беременным с выраженным синдромом интоксикации

II. Госпитализация – КУДА?

женщин с тяжёлой формой гриппа и тяжёлыми пневмониями направлять в блок интенсивной терапии, в других случаях – в инфекционное или терапевтическое отделение.

При пандемии гриппа выделяются отдельные стационары для пациенток с данным заболеванием, перечень которых должен быть определён региональными/муниципальными органами здравоохранения.

III. Обследование – по общепринятым стандартам обследования больных гриппом и пневмонией. Рентгенография лёгких и её кратность должна определяться консилиумом врачей.

Всем беременным при подозрении на грипп необходимо взять мазок со слизистых оболочек носоглотки для ПЦР-диагностики вируса гриппа.

IV. Лечение – следует начинать основываясь на клинические проявления болезни.

Этиотропная терапия – как можно раньше (не дожидаясь лабораторного подтверждения вируса гриппа) – противовирусными препаратами (осельтамивир или занамивир). Данные лекарственные средства по безопасности при беременности относятся к категории «С» (применять, когда польза превышает риск), поэтому их назначают только **при письменном информированном согласии** пациентки.

В первые 24-48 часов (!) от начала заболевания важно назначить один из двух вариантов:

- осельтамивир (Тамифлю) – по 75 мг (капсулы или суспензия) дважды в день в течение 5 суток, **или**
- занамивир (Реленза) – две ингаляции по 5 мг (10 мг на приём) дважды в день в течение 5 суток

При неосложнённом течении ОРВИ антибиотики не назначают. При пневмонии, согласно существующим международным рекомендациям антибактериальная терапия должна быть назначена в течение ближайших 4 часов, у тяжёлых больных – внутривенно.

Особенности интенсивной терапии – стандартные схемы респираторной поддержки. Терапия сурфактантом должна использоваться только при неэффективности правильно проводимой респираторной поддержки. Для снижения риска тромбообразования следует применять профилактические дозировки низкомолекулярных гепаринов.

V. Акушерская тактика – определяется тяжестью состояния пациентки, состоянием плода и сроком гестации.

При тяжёлом и среднетяжёлом течении заболевания до 12 недель гестации в связи с высоким риском перинатальных осложнений рекомендуется прерывание беременности после купирования проявления гриппа. При отказе пациентки от прерывания беременности ее следует направить для проведения медико-генетического консультирования и решения вопроса о возможности и целесообразности пролонгирования беременности.

В случае развития спонтанной родовой деятельности на фоне гриппа и пневмонии роды предпочтительно вести через естественные родовые пути под мониторным контролем за состоянием матери и плода. Проводить тщательное обезболивание, детоксикационную, антибактериальную терапию, респираторную поддержку, вводить препараты, улучшающие функцию фетоплацентарного комплекса. Во втором периоде родов для профилактики дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности у роженицы необходимо ограничить длительные и сильные потуги путём проведения эпидуральной анестезии и/или эпизиотомии. При необходимости быстрого завершения родов – применить вакуум-экстракцию или акушерские щипцы.

Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с большим числом осложнений.

Кесарево сечение выполняется при наличии абсолютных акушерских показаний, а также умирающей женщине (для сохранения жизни плода). При необходимости оперативного родоразрешения в качестве анестезиологического пособия следует считать предпочтительным методы региональной (эпидуральной, спинальной) анестезии.

Всем пациенткам показана профилактика кровотечения. В послеродовом (постабортном) периоде следует назначить утеротоники на 2-3 дня и продолжить лечение гриппа и пневмонии, начатое до родов (аборта).

5. Вакцинация беременных против гриппа

Трёхвалентные инактивированные вакцины рекомендуются женщинам, у которых беременность совпадает с сезоном гриппа. Данное утверждение основано на значительном уменьшении распространённости, тяжести течения и последствий гриппа у беременных женщин с потенциальной пользой для рождённых ими младенцев. В положениях 2005 года Всемирная организация здравоохранения призывает все страны проводить вакцинацию против гриппа всем беременным в течение эпидемического сезона [26].

Для понимания целесообразности и безопасности вакцинации против гриппа у беременных и детей был проведен ряд независимых исследований с рандомизацией больших групп детей разного возраста и женщин в разные сроки беременности. На основании полученных результатов были сформированы отчёты, которые легли в основу согласительного документа ECDC. Целью создания такого руководящего документа являлось информационное обеспечение государств-членов EU/EEA и органов ЕС для правильного и обоснованного принятия решение о регулярной вакцинации здоровых детей и беременных женщин сезонной вакциной против гриппа [26].

Ежегодная вакцинация от гриппа всех беременных женщин не имеет противопоказаний.

Доводы "за вакцинацию":

- Вакцинация способна сократить количество связанных с гриппом госпитализаций и смертельных случаев среди беременных.
- Вакцинация беременных может потенциально уменьшить возможность появления и тяжесть течения гриппа у детей моложе шести месяцев жизни, для которых не существует прививок против гриппа и специфического противовирусного лечения. Это обеспечивается двумя способами:

– вакцинация во время беременности снижает риск заражения после родов, а также уменьшает вероятность инфицирования ребенка гриппом в течение первых месяцев жизни;

– имеет место передача антител против гриппа от матери плоду, что формирует пассивный противоинфекционный иммунитет у ребенка.

Использование противовирусной терапии и вакцинация против гриппа у детей до шестимесячного возраста неприемлемы, поэтому отсутствие альтернативы эффективной защиты от возможного инфицирования и тяжёлых последствий заболевания у младенцев делает вакцинацию будущей матери приоритетной.

- Прививка против гриппа может уменьшить потребность беременной в приёме противовирусных средств, которые теоретически являются более опасными, чем использование инактивированной вакцины.
- Применение вакцины достаточно эффективно, что может уменьшить риск формирования таких осложнений гриппа, как вторичные бактериальные инфекции. Это положение особенно актуально в тех странах, где есть высокие уровни антибиотической устойчивости.
- Во время пандемий гриппа, существует более высокая вероятность госпитализации и чрезмерные показатели летальности среди заболевших беременных, в сравнении с аналогичными данными предэпидемического периода. Подобные тенденции наблюдались во время пандемии 2009 года, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1/ν.
- Общее мнение большинства экспертов ECDC состоит в том, что преимущества вакцинации против гриппа для здоровых беременных достаточно действенны и научно подтверждаются.
- Хотя нет никаких данных по исследованиям из Европейских стран по результативности иммунизации беременных против гриппа, тем не менее, экспертами ECDC делаются выводы, что эффективность вакцинации беременных подобна таковой в группе обычных здоровых женщин детородного возраста.

Пути контроля за проведением вакцинации беременных:

- В стране, где почти всё взрослое население наблюдается у терапевтов, врач должен быть своевременно оповещён о появлении беременной на курируемом участке. Терапевт должен приглашать беременную в лечебное учреждение и контролировать ход выполнения вакцинации.
- Другим путём достижения желаемой вакцинации беременных является работа с женщинами через врачей акушерско-гинекологической службы.

В большинстве Европейских стран женщины за период беременности многократно посещают одного из этих специалистов, таким образом, в организационном плане при заинтересованности систем здравоохранения, проведение иммунопрофилактики гриппа не представляет особых трудностей.

У материнской вакцинации есть большой потенциал в предотвращении заболеваемости гриппом беременной и новорождённого ребёнка, тем не менее, существует множество барьеров, препятствующих широкому принятию этой стратегии в профилактической медицине. В США, несмотря на то, что АСІР (Консультативный комитет по практике иммунизации) рекомендовал вакцинировать беременных ещё с 1997 года, до недавнего времени эти требования выполнялись не всегда [53].

Трудности, которые возникают в вопросах вакцинации беременных [26, 54]:

- убеждения среди населения о несерьёзности гриппа как заболевания;
- нехватка или недоступность современных вакцин;
- неправильное представление медицинских работников о вакцинах и их безопасного использования для женщины и плода.
- отсутствие желания у местных систем здравоохранения заниматься данным вопросом в регионах.

Пандемия гриппа А/Н1N1/v-2009 явилась катализатором рассмотрения целого ряда организационных, правовых и технологических вопросов, что позволило в короткие сроки расширить контингент прививаемых людей во всём мире с увеличением доли среди них беременных женщин и детей раннего возраста. Также значительно расширился перечень стран, в которых вакцинация беременных против гриппа была включена в приоритетные национальные программы систем здравоохранения.

5.1. *Безопасность вакцинации против гриппа на течение беременности*

Общий консультативный комитет по вопросам безопасности вакцин (GACVS) при Всемирной организации здравоохранения в согласительном документе признал увеличенный риск заболеваемости гриппом беременных и их плодов и выдвинул на первый план профилактики этой инфекции использование трёхвалентных инактивированных вакцин (TIV), как наиболее безопасных иммунобиологических препаратов. В 2006 году GACVS разработал рекомендации, в которых всех беременных внесли в категорию «высокого материнского риска» по гриппу, а инактивированные вакцины против сезонного гриппа отнесли к препаратам с минимальным риском нежелательных реакций для беременной и плода. В 2009 году ВОЗ дополнительно сообщила, что не выявлено доказательств негативного влияния тиомерсала (консервантного компонента некоторых инактивированных вакцин) на младенцев и взрослых людей, включая беременных женщин [55, 56].

В рекомендациях Стратегической Консультативной Группы Экспертов по иммунизации (SAGE) также говорится, что беременность не является противопоказанием к использованию живой аттенуированной вакцины против пандемического гриппа A/H1N1/v в странах, где такая вакцина лицензирована; аттенуация гриппа основана на неспособности вируса к репликации при нормальной температуре тела и на его неспособности вызывать вирусемии. В этом контексте и в связи со значительно повышенным риском тяжёлых исходов инфицирования вирусом пандемического гриппа, было рекомендовано использовать у беременных любые лицензированные вакцины для профилактики инфекции при отсутствии противопоказаний со стороны надзорных органов систем здравоохранения разных стран. В тоже время существует мнение, что *возможен теоретический риск* нежелательного влияния данных препаратов на плод. Поэтому в профилактике сезонного гриппа этот вид вакцин должен быть ограничен в использовании у беременных и детей до 2-х лет [57, 58].

Адьювантные вакцины против гриппа появились относительно недавно, поэтому материалов исследований по их безопасности и эффективности в сравнении с безадьювантными вакцинами значительно меньше. Адьювантные моновалентные вакцины против гриппа начали широко использоваться во время пандемии гриппа A/H1N1/v в 2009-2010 годах в Европе, Канаде, США и России. Постмаркетинговые исследования и независимые наблюдения показали, что профиль безопасности и соотношение «профилактическая выгода/риск» у данных вакцин не отличался от таковых, используемых для иммунопрофилактики сезонного гриппа [59 - 64].

Многолетние наблюдения за использованием трёхвалентных инактивированных вакцин (TIV) у беременных демонстрируют высокую степень их безопасности для женщины и плода. Тем не менее, FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) классифицирует данные препараты как лекарственные средства «категории В» (FluLaval, Fluarix - GlaxoSmithKline Biologicals, и Agriflu - Novartis Vaccines and Diagnostics Limited), и «категории С» (все другие вакцины), поскольку нет доказательных сведений об отсутствии их негативного влияния на эмбрион и плод у человека [65].

Зарубежные исследования и международный опыт показывают, что число неблагоприятных эффектов при использовании инактивированных противогриппозных вакцин достаточно невелико, и это никак не отражается на здоровье женщины. В работах Российских авторов, изучавших безопасность современных отечественных вакцин против гриппа у беременных в сезонах 2009-2010 и 2010-2011 гг., также не выявлено значительных различий по их переносимости в раннем и позднем поствакцинальном периодах в сравнении с группой плацебо и здоровыми небеременными женщинами. В анамнезе акушерского наблюдения в течение 30 дней после проведения вакцинации во всех группах наблюдения клинически не зарегистрированы случаи острой угрозы прерывания беременности и последующего учащения инфекционной заболеваемости [66 - 69].

Как правило, частота развития системных и местных реакций находится в прямой зависимости от технологии производства вакцинного препарата и реактивности организма привитого. Применяемые у беременных современные субъединичные безадьювантные (Агриппал S1 и аналоги) и иммуноадьювантные (Гриппол плюс) вакцины показывают одинаковую безопасность и благоприятное течение поствакцинального периода [69].

Как отличить истинные реакции от ложных при вакцинации беременных против гриппа и **на что нужно обратить внимание врачу?**

1. Симптоматика, свойственная клиническому течению беременности: утомляемость, головная боль, головокружение, тошнота, боль в животе и пр., что периодически возникает у женщин *вне зависимости от вакцинации*;
2. Наличие катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей, дисфункции кишечника (диареи) и других симптомов, характерных для клинической картины инфекционного процесса, как в раннем, так и в позднем поствакцинальном периоде. Эти признаки диктуют необходимость исключить развитие инфекционных заболеваний и назначить адекватную лекарственную терапию;

3. В поствакцинальном периоде могут развиваться местные реакции вне зависимости от вводимого препарата, которые сохраняются на короткое время. В связи с этим, перед вакцинацией следует получить информацию у беременных о наличии местных реакций при предыдущем введении аналогичных препаратов;
4. Частота развития системных (общих) и местных нежелательных реакций незначительна, что свойственно для субъединичных вакцин против гриппа и никак не отражается на течении беременности. Такие же результаты были получены более 30 лет назад в США при многолетнем наблюдении за вакцинированными беременными, а также за детьми дошкольного возраста.
5. Частота системных (общих) реакций может интуитивно увеличиваться в зависимости от эмоционального настроения вакцинируемой и формы подачи информации о переносимости вакцинации со стороны медперсонала.

Профессионализм врача в данной области медицины играет первостепенную роль в обосновании необходимости защиты от гриппа не только беременной и её будущего ребенка, но и в адекватном восприятии всего вакцинального процесса. Так, передача правильной информации о безопасности вакцинации дает позитивный настрой и улучшает общее психосоматическое состояние беременных [69].

Безопасность вакцинации беременных против гриппа современными препаратами подтверждается отсутствием провоспалительных сдвигов лейкоформулы в раннем и позднем поствакцинальном периодах. Все значения гемограммы соответствуют динамике физиологически протекающей беременности и не различаются между женщинами, получившими отечественные иммуноадьювантные, зарубежные безадыювантные или плацебо-препараты. Параметры биохимического анализа крови у привитых в динамике 7 и 30 суток поствакцинального периода также не имеют выраженных сдвигов, отражающих метаболические нарушения [64, 68].

Отсутствуют достоверные различия в уровнях пролактина, прогестерона, эстрадиола и кортизола у женщин, вакцинированных разными препаратами в пределах сопоставимых сроков гестации. Таким образом, существует утверждение, что, несмотря на некоторые технологические различия применяемых современных вакцин против гриппа, в период активного формирования поствакцинального иммунитета изменений в содержании основных гормонов, отражающих состояние фетоплацентарной системы, не происходит [64].

В динамике поствакцинального процесса содержание основных классов сывороточных иммуноглобулинов у беременных, получивших разные препараты, достоверно не изменяется. У беременных, имеющих в

анамнезе аллергические заболевания, вакцинация против гриппа в последующем не отражается на уровне общего IgE.

Доказано, что вакцинация против гриппа во втором и третьем триместрах беременности не вызывает у женщин значимых изменений уровней про- и противовоспалительных цитокинов, что свидетельствует об отсутствии дестабилизирующего влияния её на процессы регулирования и функционирования иммунной системы [64, 70].

5.2. Безопасность вакцинации беременных против гриппа на развитие плода и новорождённых [64, 72, 73]

1. В сравнительном аспекте в раннем и позднем поствакцинальном периодах не зарегистрированы изменения основных показателей эмбриофетогенеза (альфа-фетопротеина, хорионического гонадотропина человека, трофобластического β -1 гликопротеина). Значения маркеров фетального комплекса не зависят от типа вводимой вакцины против гриппа, и соответствуют срокам физиологически протекающей беременности (II или III триместры).
2. УЗИ-фетометрия плода, выполненная на II и III триместрах гестации, показывает результаты, не различающиеся между группами беременных, получивших иммуноадьювантные и безадьювантные субъединичные вакцины, и плацебо-препарат. Результаты рандомизированных исследований показывают, что вакцинация беременных против гриппа современными препаратами не отражается на темпах внутриутробного роста ребёнка.
3. Дети, рождённые женщинами, вакцинированными против гриппа во время беременности, имеют сопоставимые с новорождёнными, родившимися от непривитых матерей, показатели гестационной зрелости и течения периода неонатальной адаптации.
4. Вакцинация во время беременности не отражается в последующем на характере и продолжительности лактации.
5. Основные показатели физического и нервно-психического развития детей в течение первых 6 месяцев жизни имеют сравнимые значения и не зависят от проведения вакцинации матери во время беременности.

5.3. Эффективность вакцинации беременных против гриппа

Положительный эффект вакцинопрофилактики гриппа у беременных сказывается в сокращении заболеваемости или в значительном ослаблении тяжести подтвержденной инфекции, протекающей впоследствии без выраженных респираторных нарушений и явлений интоксикации.

Прививка от гриппа во время беременности снижает материнскую заболеваемость и смертность [73, 74].

Медицинский Совет Нидерландов указывает, что *для предотвращения одной госпитализации беременной, связанной с тяжёлым течением сезонного гриппа, необходимо провести вакцинацию приблизительно 1500 здоровых беременных женщин* [75].

Иммуногенность субъединичных вакцин против гриппа оценивается по критериям CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) – протокол CPMP/BWP/214/96, в котором определены основные параметры эффективности препарата (уровень серопротекции, уровень сероконверсии и фактор сероконверсии) [76].

После вакцинации беременных против гриппа иммуноадьювантными моно- и трёхвалентным препаратами уровень серопротекции (I критерий CPMP, >70%) к вирусу A/H1N1/v через 1 месяц контроля составляет 76,0% - 87,0% независимо от сроков гестации, что характеризует достаточно высокую активность вакцинных антигенов. В течение последующих 12 месяцев наблюдается частичная элиминация протективных значений гемагглютинин-ингибирующих антител (ГиАТ) до 48,2% - 60%. Подтверждением высокой иммуногенности данных препаратов являются высокие значения уровня сероконверсии (49,8% - 70,4%) и фактора сероконверсии (>6,5) через 1 месяц после вакцинации [64].

Сравнительный анализ эффективности трёхвалентной иммуноадьювантной и безадьювантной субъединичной вакцин у беременных показал, что уровень серопротекции (>70%) через 1 месяц после прививки в обеих группах к вирусам гриппа A/H1N1/v и B соответствует критериям высокой иммуногенности независимо от сроков гестации. К вирусу гриппа A/H3N2/ уровень серопротекции достигает требуемых значений только у беременных, привитых иммуноадьювантной вакциной (88,9% - II трим. и 87,0% - III трим.), в то время, как у безадьювантного препарата этот показатель соответствует значениям необходимого порога лишь у женщин, привитых на более поздних сроках гестации (50,0% - II трим. и 90,5% - III трим.). Такие же тенденции прослеживаются и в показателях сероконверсии между сравниваемыми группами вакцинированных беременных. Введение безадьювантной субъединичной вакцины женщинам, находящимся на поздних сроках беременности, создаёт напряжённый поствакцинальный иммунитет ко всем трём штаммам вируса гриппа, причём параметры фактора сероконверсии в сравнительном аспекте превышают таковые значения, полученные в группе привитых иммуноадьювантной вакциной [64].

5.4. Трансплацентарный поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа у детей, рождённых привитыми беременными

Известно, что только антитела класса G передаются плоду через плаценту. Плацентарный транспорт IgG предполагает нормальное функционирование плацентарного комплекса. Это активный внутриклеточный процесс, опосредуемый через FcRn-рецептор. На механизм переноса антител также оказывает влияние гестационный возраст плода, активная иммунизация или спонтанная инфекция беременной, факторы, определяющие фетоплацентарный кровоток, исходная концентрация IgG и его подклассов в материнской крови [73, 77, 78].

После перенесённого гриппа или после прививки, сделанной до или во время беременности в пуповинной крови новорождённых выявляются гемагглютинин-ингибирующие антитела той же концентрации, что и в сыворотке крови матери. Эти материнские антитела значительно уменьшают риск возникновения и серьёзность последствий гриппа у новорождённых.

Необходимость формирования поствакцинального материнского иммунитета у детей первых месяцев жизни:

- Все существующие в настоящее время трёхвалентные инактивированные вакцины против гриппа лицензированы для использования с 6 месячного возраста;
- Вакцинация против гриппа детей первого полугодия жизни неэффективна;
- До настоящего времени использование антивирусной терапии против гриппа у детей первого полугодия жизни не разрешено;
- Среди иммунных младенцев сокращается риск развития лабораторно подтверждённого гриппа на 41% и снижается число госпитализаций от гриппоподобных инфекционных заболеваний на 39%.

Невысокая иммуногенность трёхвалентных инактивированных вакцин создаёт необходимость проведения двукратной вакцинации у детей от 6 месяцев до 2-х лет по причине функциональной незрелости иммунной системы.

Таким образом, отсутствуют методы непосредственной эффективной профилактики и лечения гриппа у детей первых шести месяцев жизни, при том, что дети данной возрастной категории составляют группу крайне высокого риска по тяжёлому течению инфекции.

Защита матери и ее будущего ребенка от тяжелых последствий гриппа возможна путём вакцинации женщин во время беременности. В

рандомизированных контролируемых наблюдениях было показано, что дети первых месяцев жизни и их вакцинированные во время беременности матери, имели достоверно меньшее число случаев лабораторно подтверждённого гриппа, чем младенцы, рождённые от невакцинированных матерей (6 и 16 случаев соответственно). Эффективность формирования пассивного (трансплацентарного) протективного иммунитета против гриппа у новорождённых при вакцинации беременных составляла 63% - 74%.

Дети, рождённые женщинами, вакцинированными во время беременности против гриппа трёхвалентными препаратами, *в 1,4 - 1,8 раза имеют меньшую частоту респираторной инфекционной заболеваемости негриппозной этиологии* за первые 6 месяцев жизни, по сравнению с детьми плацебо-контроля [64, 72, 73].

Полимер-субъединичные (иммуноаdjувантные) вакцины, вводимые беременным во II триместре, имели лучшие показатели серопротекции у новорождённых детей, чем при более позднем их использовании. В тоже время безадьювантный препарат показывает лучшие результаты материнской пассивной иммунизации детей при применении его у женщин на поздних сроках гестации.

Через 6 месяцев после рождения антитела к вирусу гриппа разных вакцинных штаммов определяются у детей лишь в незначительных низких титрах ГиАТ ($\geq 1:20$), что в принципе даёт возможность говорить о прекращении действия иммунологического эффекта материнской вакцинации [64].

Специфическая иммунопрофилактика гриппа детей первого полугодия жизни нерезультативна. В тоже время вакцинация женщин во II и III триместрах беременности повышает процент серопротективных новорождённых, что обеспечивает детям первых месяцев жизни эффективную защиту против гриппа. Данное направление в современных условиях является безальтернативным в предотвращении тяжёлых случаев гриппа у детей первых месяцев жизни и делает вакцинацию будущих матерей приоритетной задачей в национальных программах охраны материнства и детства многих стран мира.

6. Роль врача в подготовке и проведении вакцинации беременных

6.1. Общий подход к подготовке вакцинации беременных

1. Перед принятием решения о проведении беременной прививки против гриппа, врач должен наладить психологический контакт с пациентом, где необходимо в убедительной форме раскрыть информацию о серьёзности гриппа как тяжёлого инфекционного

заболевания, часто заканчивающегося развитием осложнений беременности с формированием угрозы невынашивания или нарушений развития плода (эмбрио- и фетопатии). Беременность не является противопоказанием к вакцинации против гриппа. Вакцинация во время беременности приводит к сокращению числа связанных с гриппом госпитализаций и смертельных случаев среди женщин. Особый акцент следует ставить на том, что в настоящее время не существует безопасных для беременных противовирусных химиопрепаратов против гриппа, поэтому вакцинация является безальтернативным способом эффективной защиты от этой инфекции.

2. Врач должен иметь уверенность в безопасности назначаемой вакцинации, основываясь на большом опыте европейских стран, где данное направление по профилактике гриппа среди беременных планомерно выполняется уже более 20 лет. Современные субъединичные и сплит вакцины высоко безопасны, как для женщины, так и для её плода, не влияют на темпы физического и нервно-психического развития в раннем постнатальном периоде жизни ребёнка, не изменяют характер и длительность лактации.
3. Врач должен рекомендовать вакцинацию против гриппа всем женщинам во II и III триместрах беременности. В тоже время, если существует высокий риск заболеть гриппом, связанный с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, прививку можно выполнить и беременным в I триместре гестации. Эмбриотоксических влияний на плод широко используемых современных вакцин против гриппа не выявлено.
4. Врач должен знать, что современные вакцины против гриппа у беременных формируют протективный иммунитет по силе не уступающий значениям, получаемым при вакцинации обычных взрослых людей. Беременность не является фактором, негативно отражающимся на формировании вакцинального иммунитета. Доказано сохранение высокого уровня серопротекции против гриппа на протяжении более 12 месяцев после вакцинации, что обеспечивает эффективную иммунологическую защиту от вируса на период беременности и лактации.
5. Врач должен понимать, что эффект вакцинации против гриппа во время беременности проявляется формированием пассивного трансплацентарного иммунитета у плода, который обеспечивает специфическую защиту от гриппа ребёнка первых 3-6 месяцев жизни. В настоящее время известные вакцинные препараты против гриппа у детей регламентированы только с 6 месячного возраста, поэтому эффективная защита от инфекции у младенцев обеспечивается только материнскими антителами.

6.2. Оценка клинического состояния пациентки перед вакцинацией

1. Беременные, имеющие сопутствующую хроническую соматическую патологию, страдающие эндокринопатиями (в том числе нарушением углеводного и жирового обмена), включены в приоритетную группу по вакцинации против гриппа
2. Любые лечебные мероприятия, проводимые беременным по акушерским или терапевтическим показаниям, не являются ограничением для вакцинации против гриппа
3. При наличии слабовыраженных катаральных явлений или острого инфекционного процесса вакцинация откладывается до клинического выздоровления. В случае появления неблагоприятной эпидемиологической ситуации по гриппу, вакцинация беременных возможна даже на фоне лёгких признаков инфекционного синдрома не гриппозной этиологии (с учётом индивидуальной оценки тяжести клинического состояния беременной).
4. Перед вакцинацией беременные не нуждаются в проведении дополнительного и специального лабораторного обследования.

6.3. Информация для беременных по течению поствакцинального периода

1. Врач должен информировать женщину о возможном появлении поствакцинальных местных реакций (покраснение, припухлость, зуд), которые иногда возникают в первые часы после проведения прививки и могут сохраняться до 3-4 суток. Такие реакции с одинаковой частотой встречаются среди взрослых людей и детей и отражают индивидуальную чувствительность иммунной системы человека к компонентам вакцинного препарата. Для беременных с отягощённым аллергологическим анамнезом вероятность развития местных реакций несколько выше, чем для других женщин. В большинстве случаев проведения каких-либо лечебных мероприятий при наличии таких симптомов не требуется.
2. В редких случаях возможно появление общих или системных поствакцинальных реакций, характеризующихся повышением температуры тела до субфебрильных цифр, головокружением, головными и абдоминальными болями, нарушением стула, общей слабостью, чувством дискомфорта. При упоминании об этих симптомах, которые наблюдаются не более 2-3 дней после прививки, врач должен подчёркивать, что частота их возникновения у беременных не превышает уровень проявления в других категориях вакцинированных лиц (взрослые люди и дети). Наличие этих признаков **НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ОСЛОЖНЕНИЕМ ВАКЦИНАЦИИ**, а

есть проявление индивидуальной реактивности организма на препарат. В целом, местные и общие нежелательные реакции, возникающие в раннем поствакцинальном периоде, не отражаются на течении беременности, на функциональном состоянии и развитии плода.

3. Врач должен информировать беременную, что иммунологический эффект от введённой вакцины по защите женщины от гриппа возникает не раньше чем через 2-4 недели после процедуры. Поэтому пациентам следует объяснять, что контакт беременной с источником гриппа в первые недели после прививки может закончиться развитием типичного инфекционного заболевания, что часто ошибочно приписывают к последствиям накануне проведенной вакцинации. Неправильная оценка таких явлений часто дискредитирует вакцину и формирует негативное отношение пациентов к иммунопрофилактике гриппа.

6.4. Информированное согласие на проведение вакцинации (см. приложение 1.)

Основная цель принятия данного документа – юридическое оформление взаимоотношений между врачом и пациентом на добровольных условиях для проведения вакцинации против гриппа. В настоящее время информированное согласие на любую вакцинацию подписывается пациентом перед каждым введением препарата как взрослым, так и детям любого возраста. Данная процедура, заимствованная из системы здравоохранения стран Европы и США, **не должна восприниматься как документ неуверенности в безопасности** назначенной вакцинации а лишь юридически подтверждает доверительные отношения между врачом и пациентом.

6.5. Проведение вакцинации

1. Вакцинация должна проводиться в условиях прививочного кабинета терапевтической поликлиники медицинским персоналом, имеющим допуск к данной процедуре. Возможно выполнение вакцинации и в других медицинских учреждениях, получивших соответствующую лицензию.
2. Отбор беременных и направление их на терапевтический участок по месту регистрации для проведения вакцинации против гриппа осуществляет врач акушер-гинеколог.
3. Контроль за выполнением иммунизации должен возлагаться на участкового врача-терапевта. Данные о проведённой прививки

(название вакцины, производитель, доза, серия, контрольный срок хранения) заносятся в «Индивидуальную карту беременной и родильницы» (ф.111/у), после чего сведения из неё дублируются врачом акушером-гинекологом женской консультативной поликлиники в «Медицинскую карту» (ф.025/у) и «Обменную карту» (ф.113/у).

4. Препарат вводится глубоко подкожно или внутримышечно в объёме одной прививочной дозы, однократно, в соответствии с прилагаемой инструкцией.
5. Через 30-45 минут после проведения вакцинации беременная должна быть осмотрена врачом-вакцинологом (терапевтом) для исключения возможного появления немедленных нежелательных реакций (общепринятые меры контроля за вакцинацией любого контингента), с последующим наблюдением за состоянием здоровья в плановом порядке на акушерском участке.
6. Оптимальный срок проведения вакцинации – октябрь-ноябрь каждого года. В тоже время, учитывая сроки течения беременности, вакцинацию можно осуществлять и в более поздний календарный период.

6.6. *Вакцинация лиц окружения*

Вакцинации против гриппа должны подлежать все люди, которые имеют прямой контакт с беременной (особенно дети первых 5 лет жизни). Данное требование уменьшает риск эпидемиологического контакта беременной с больным человеком и повышает надёжность общей и специфической профилактики гриппа в семье.

7. *Вакцинные препараты, разрешённые для иммунопрофилактики гриппа у беременных*

Инактивированные гриппозные вакцины, разрешённые для вакцинации беременных имеют трёхвалентную структуру и содержат антигены 2 вирусов гриппа А (H1N1 и H3N2) и серотип В. Антигенный состав препаратов ежегодно обновляется и зависит от ожидаемой циркуляции эпидемических штаммов вируса гриппа. Во всех инактивированных вакцинах, субъединичных и расщеплённых (сплит), содержится по 15 мкг антигенов на каждый вирусный штамм. Исключение составляют полимер-субъединичная вакцина против гриппа – Гриппол плюс, которая за счёт наличия в своём составе иммуноадьюванта Полиоксидония (500 мкг на 1 дозу препарата), содержит втрое меньшее количество антигенов гриппа А и В (по 5 мкг на штамм). Таким образом,

снижается антигенная нагрузка на иммунную систему вакцинируемого человека с сохранением высокой иммуногенности препарата [80].

Современные инактивированные вакцины не содержат стабилизирующих препаратов и антибиотиков. В тоже время, следует учитывать тот факт, что для производства большинства этих препаратов используют куриные эмбрионы, поэтому допускается наличие в составе одной дозы до 0,05 мкг овальбумина, что у некоторых людей (при непереносимости куриного белка), может провоцировать нежелательные местные или системные реакции.

Большинство предприятий, изготавливающих инактивированные гриппозные вакцины, помещают готовый продукт в специальные одноразовые шприцы в объёме 1 прививочной дозы (0,25 или 0,5 мл). Вакцины следует хранить при температуре +4°C, не подвергая перегреванию и замораживанию. Препараты достаточно стабильны и сохраняют свои свойства не менее года. Однако, в связи с изменением антигенной специфичности вируса гриппа состав вакцинных штаммов изменяется почти каждый год, поэтому необходима ежегодная иммунизация с использованием вакцин с обновлённым антигенным составом.

Эффективность двух наиболее часто применяемых типов гриппозных вакцин – расщеплённых (сплит) и субъединичных – практически не различается [80].

Все лицензированные и выпускаемые в настоящее время инактивированные гриппозные вакцины разрешены к применению у детей с 6 месяцев и далее – без ограничения возраста. Большинство из известных препаратов давно и успешно используются в вакцинации беременных многих стран мира.

7.1. Характеристика препаратов

I. Субъединичные вакцины

- 1. Гриппол® плюс** (полимер-субъединичная вакцина, ООО «НПО «Петровакс Фарм», Россия). Вводится внутримышечно или глубоко подкожно: детям с 6 по 35 месяцев жизни (включительно) - 0,25 мл двукратно с интервалом 4 недели. Детям с 36 месяцев жизни и взрослым (в том числе беременным) – однократно в дозе 0,5 мл. Препарат трёхвалентный, содержит антигены вируса гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В производства «Abbott Laboratories» (Нидерланды) – по 5 мкг антигена на каждый вирусный штамм, а также иммуноадъювант Полиоксидоний (500 мкг на 1 дозу). Не содержит консерванта. Выпускается в одноразовой шприц-дозе по 0,5 мл.

[класс безопасности для беременных – «С»]

2. **Инфлювак** («Abbott Laboratories», Нидерланды). Вводится внутримышечно или глубоко подкожно: детям с 6 по 35 месяцев жизни (включительно) – 0,25 мл двукратно с интервалом 4 недели. Детям с 36 месяцев жизни и взрослым (в том числе беременным) – однократно в дозе 0,5 мл. Препарат трёхвалентный, содержит антигены гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В – по 15 мкг антигена на каждый вирусный штамм. Выпускается без консерванта в одноразовой шприц-дозе по 0,5 мл.

[класс безопасности для беременных – «С»]

3. **Агриппал S1** («Новартис», Италия). Вакцина идентична Инфлюваку. Вводится внутримышечно или глубоко подкожно: детям с 6 по 35 месяцев жизни (включительно) – 0,25 мл двукратно с интервалом 4 недели. Детям с 36 месяцев жизни и взрослым (в том числе беременным) – однократно в дозе 0,5 мл. Препарат трёхвалентный, содержит антигены вируса гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В – по 15 мкг антигена на каждый вирусный штамм. Выпускается без консерванта в одноразовой шприц-дозе по 0,5 мл.

[класс безопасности для беременных – «С»]

II. Сплит-вакцины (расщеплённые)

1. **Бегривак** («Новартис», Германия). Применяется у детей с 6 месяцев до 3 лет в дозе 0,25 мл дважды, с интервалом 4 недели. С 3 лет и у взрослых (в том числе у беременных) доза составляет 0,5 мл, однократно. В повторной вакцинации (через 1 месяц) также нуждаются дети с 3 до 9 летнего возраста, ранее не прививавшиеся и не болевшие гриппом. Препарат трёхвалентный, содержит антигены гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В – по 15 мкг антигена на каждый вирусный штамм. Выпускается без консерванта, в одноразовой шприц-дозе по 0,5 мл.

[класс безопасности для беременных – «С»]

2. **Ваксигрип** («Санофи Пастер», Франция). Идентична Бегриваку. Применяется у детей с 6 месяцев до 3 лет в дозе 0,25 мл дважды, с интервалом 4 недели. С 3 лет и у взрослых (в том числе у беременных) доза составляет 0,5 мл, однократно. В повторной вакцинации (через 1 месяц) также нуждаются дети с 3 до 9 летнего возраста, ранее не прививавшиеся и не болевшие гриппом. Препарат трёхвалентный, содержит антигены вируса гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В – по 15 мкг антигена на каждый вирусный штамм. Выпускается в индивидуальной одноразовой шприц-дозе по 0,25 мл (педиатрическая доза) и 0,5 мл (взрослая доза).

[класс безопасности для беременных – «С»]

3. **Флюарикс** («Глаксо-Смит-Кляйн Бичем», Нидерланды). Применяется у детей с 6 месяцев до 3 лет в дозе 0,25 мл дважды, с интервалом 4 недели. Если детям указанного возраста ранее

проводилась вакцинация против гриппа, достаточно одного введения в дозе 0,25 мл. С 3 лет и у взрослых (в том числе у беременных) доза составляет 0,5 мл, однократно. Для иммунизации детей, которым показано введение половины дозы (0,25 мл), необходимо забрать половину содержимого ампулы или флакона с использованием градуированного шприца. Остаток вакцины в ампуле или флаконе должен быть уничтожен. Использование шприца с дозой 0,5 мл для введения 0,25 мл вакцины осуществляется только при наличии специальной риски на шприце. Перед использованием шприц с вакциной необходимо энергично встряхнуть до образования равномерно опалесцирующей жидкости. Препарат трёхвалентный, содержит антигены вируса гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В – по 15 мкг антигена на каждый вирусный штамм. Выпускается без консерванта, в одноразовой шприц-дозе по 0,5 мл.

[класс безопасности для беременных – «С»]

4. **Флюваксин** («Чангчун Чангшенг Лайф Сайенсиз», Китай). Применяется у детей с 6 месяцев до 3 лет в дозе 0,25 мл дважды, с интервалом 4 недели. С 3 лет и у взрослых (в том числе у беременных) доза составляет 0,5 мл, однократно. В повторной вакцинации (через 1 месяц) также нуждаются дети с 3 до 9 летнего возраста, ранее не прививавшиеся и не болевшие гриппом. Препарат трёхвалентный, содержит антигены вируса гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В – по 15 мкг антигена на каждый штамм. *Содержит консервант – тиомерсал и следы формальдегида.* Выпускается в индивидуальной одноразовой шприц-дозе по 0,25 мл (детская доза) и 0,5 мл в шприце (взрослая доза), или во флаконах по 0,5 мл.

[класс безопасности для беременных – «С»]

III. Виросомальные вакцины

Инфлексал V («Берна Биотех», Швейцария) – противогриппозная трёхвалентная вакцина, содержащая виросомы высокоочищенных поверхностных антигенов вируса гриппа А(Н1N1 и Н3N2) и В – по 15 мкг на каждый штамм. Детям в возрасте от 6 месяцев до 2 лет вводят 0,25 мл вакцины Инфлексал В; детям в возрасте старше 2 лет, подросткам и взрослым (в том числе беременным) – 0,5 мл. Детям, которые ранее никогда не прививались против гриппа и не болели им, рекомендуется ввести 0,25 мл препарата с повторной вакцинацией через 4 - 6 недель. Людям с иммунодефицитом рекомендуется вводить две дозы вакцины Инфлексал В по 0,5 мл с интервалом 4 недели. Не содержит консервантов, формальдегида, антибиотиков. Выпускается в суспензии для в/м (п/к) инъекций в одноразовых шприцах по 0,5 мл (1 или 10 шт. в упаковке).

[класс безопасности для беременных – «С»]

Приложение

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ на проведение вакцинации против гриппа

Я, _____,
ознакомлена врачом _____
обо всех аспектах проведенной вакцинации.

Я получила информацию о целях, задачах и необходимости проведения прививки вакциной _____, сведения о препарате, ожидаемой пользе, безопасности и эффективности, о своих правах и обязанностях.

Я предупреждена о возможных осложнениях, нежелательных явлениях и о моих действиях в случае возникновения непредвиденных эффектов.

Я имела возможность обсудить с врачом необходимость проведения данной вакцинации, задать все, интересующие меня вопросы и удовлетворена полученными ответами.

Я добровольно, осознанно соглашаюсь на вакцинацию препаратом _____.

Я согласна добровольно сотрудничать с врачом и немедленно сообщать ему о любом нарушении со стороны моего здоровья.

Фамилия, имя, отчество вакцинируемой:

Подпись беременной

Дата

Фамилия, имя, отчество врача:

Подпись врача

Дата

Список литературы:

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции : эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия [Текст] / О. И. Киселев, И. Г. Маринич, А. А. Соминина ; под ред. О. И. Киселева – СПб., 2003. – 245 с.
2. Колобухина, Л. В. Грипп [Текст] / Л. В. Колобухина, Д. К. Львов, Е. И. Бурцева // Медицинская вирусология / под ред. Д. К. Львова. – М. : МИА, 2008. – С. 176-182. – ISBN 5-89481-564-9.
3. Hinshaw, V. S. Characterization of two influenza A viruses from a pilot whale [Text] / V. S. Hinshaw, W. J. Bean, J. R. Geraci // J Virol. – 1986. – Vol. 58. – P. 655-656.
4. Influenza virus morphogenesis and budding [Text] / D. P. Nayak [et al.] // Virus Res. – 2009. – Vol. 143 (2). – P. 147-161.
5. Influenza virus pleiomorphy characterized by cryoelectron tomography [Text] / A. Harris [et al.] // Prot Natl Acad Sci USA. – 2006. – Vol. 103 (50). – P. 19123-19127.
6. Interaction of the influenza a virus nucleocapsid protein with the viral RNA polymerase potentiates unprimed viral RNA replication [Text] / L. L. Newcomb [et al.] // J Virol. – 2009. – Vol. 83 (1). – P. 29-36.
7. Predicting the antigenic structure of the pandemic (H1N1) 2009 influenza virus hemagglutinin [Text] / M. Igarashi [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5 (1). – P. 8553.
8. Samji, T. Influenza A: understanding the viral life cycle [Text] / T. Samji // Yale J Biol Med. – 2009. – Vol. 82, № 4. – P. 153-159.
9. Skehel, J. J. Receptor binding and membrane fusion in virus entry: the influenza hemagglutinin [Text] / J. J. Skehel, D. C. Wiley // Annu Rev Biochem. – 2000. – Vol. 69. – P. 531-569.
10. The influenza virus protein pb1-f2 inhibits the induction of type 1 interferon at the level of the mavs adaptor protein [Text] / Z. T. Varga [et al.] // The fourth ESWI Influenza conference. – Malta, 2011. – P. 19.
11. Грипп А/Н1N1/ как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинико-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики) [Текст] : пособ. для врачей / О. И. Киселев [и др.]. – СПб. ; Харьков ; Ужгород, 2009. – 44 с.
12. Грипп и гриппоподобные инфекции (включая особо опасные формы) : фундаментальные и прикладные аспекты изучения [Текст] / под ред. В. И. Покровского [и др.]. – СПб., 2008. – 109 с.
13. Литвинова, О. М. Этиология современного гриппа / О. М. Литвинова, Е. А. Смородинцева, Э. Г. Деева [Текст] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2001. – № 1. – С. 5-9.
14. Nicolson, K. G. Influenza [Text] / K. G. Nicolson, J. M. Wood, M. Zambon // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1733-1745.

- 15.Архипкина, С. А. Сравнительная клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А(Н1N1) и гриппа А(Н1N1) pdm09 / С. А. Архипкина, Е. Ф. Мельникова [Текст] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1/2. – С. 390. – ISSN 2220-7619.
- 16.Изучение этиологии гриппа в Санкт-Петербурге в последние годы [Текст] / Л. А.Брянцева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2012. – Т. 2, № 1/2. – С. 391-392. – ISSN 2220-7619.
- 17.Пандемия гриппа 2009/2010 : противовирусная терапия и тактика лечения [Текст] / О. И. Киселев [и др.] – СПб. ; М. ; Сочи, 2010. – 97 с.
- 18.Обзор систем дозорного эпиднадзора за госпитализированными больными с тяжелыми острыми респираторными инфекциями, представленных в еженедельном бюллетене EuroFlu (по состоянию на 25 марта 2011г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.euroflu.org/documents/EuroFlu_Overview_of_SARI_Surveillance_Systems_RUS.pdf
- 19.Сравнение числа случаев смерти от пандемического и сезонного гриппа. Пандемический грипп (H1N1) – 2009. Кр. сообщ. № 20 // Глобальное предупреждение и ответные действия (GAR) Electronic resource]. – Mode of access [Электронный ресурс]. – Режим доступа : http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091222/ru/index.html
- 20.Harris J.W. Influenza occurring in pregnant women: a statistical study of thirteen hundred and fifty cases / J.W. Harris // J Am Med Assoc. – 1919 – Vol.72 – P.978-980.
- 21.Freeman D.W. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy / D.W.Freeman, A.Barno // Am J Obstet Gynecol. – 1959 – Vol.78 – P.1172-1175.
- 22.Greenberg M. Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza New York City, 1957/ M.Greenberg et al. // Am J Obstet Gynecol. – 1958. – Vol.76. – P.897-902.
- 23.Martin C.M. Asian influenza A in Boston, 1957-1958. 1 Observations in thirty-two influenza-associated fatal cases / C.M. Martin et al. // AMA Arch Intern Med. – 1959. – Vol.103. – P.515-531.
- 24.Neuzil K.M. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. / K.M. Neuzil et al. // Am J Epidemiol. – 1998. – Vol.148. - P.1094-1102.
- 25.Schanzer D.L. Influenza-attributed hospitalisation rates among pregnant women in Canada 1994-2000 / D.L. Schanzer, J.M. Langley, T.W.Tam // J Obstet Gynaecol Can. – 2007. – Vol.29(8). – P.622-629.
- 26.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.

27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalisations related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) - Greece, May 2009 - February 2010 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2010. – Vol.59(22). – P.682-686.
28. CDC. Guidelines for vaccinating pregnant women: from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention 2007 May [cited 2011 May 9]. – Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#5>
29. Fuhrman C. Severe hospitalised 2009 pandemic influenza A(H1N1) cases in France, 1 July - 15 November 2009/ C.Fuhrman et al. // *Euro Surveill.* – 2010. – Vol.15(2). – P.133-138.
30. van't Klooster T.M. Surveillance of hospitalisations for 2009 pandemic influenza A(H1N1) in the Netherlands, 5 June - 31 December 2009 / van't T.M. Klooster et al. // *Euro Surveill.* – 2010. – Vol.15(2). – Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19461>
31. Hewagama S. 2009 H1N1 influenza A and pregnancy outcomes in Victoria, Australia / S. Hewagama et al. // *Clin Infect Dis.* – 2010. – Vol.50(5). – P.686-690.
32. Nguyen-Van-Tam J.S. Risk factors for hospitalisation and poor outcome with pandemic A/H1N1 influenza: United Kingdom first wave (May-September 2009) / J.S. Nguyen-Van-Tam et al. // *Thorax.* – 2010. – Vol.65(7). – P.645-651.
33. Трубникова Л.И. Пандемия, как вызов: уроки пандемии гриппа А/Н1N1/, 2009-2010 гг. / Л.И.Трубникова и соавт. // *StatusPraesens.* – 2011. - №7. – С.37-41.
34. Siston A.M. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States / A.M. Siston et al. // *JAMA.* – 2010. – Vol.303(15). – P.1517-1525.
35. Shiley K.T. Differences in the epidemiological characteristics and clinical outcomes of pandemic (H1N1) 2009 influenza, compared with seasonal influenza / K.T. Shiley et al. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* – 2010. – Vol.31 (7). – P.676-682.
36. Rogers V.L. Presentation of seasonal influenza A in pregnancy: 2003-2004 influenza season / V.L. Rogers et al. // *Obstet Gynecol.* – 2010. – Vol.115(5). – P. 924-929.
37. Cox S. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season / S. Cox et al. // *Obstet Gynecol.* – 2006. – Vol.107. – P.1315-1322.
38. Hartert T.V. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season / T.V. Hartert et al. // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol.189. – P.1705-1712.

39. Mullooly J.P. Risk of acute respiratory disease among pregnant women during influenza A epidemics / J.P. Mullooly, W.H. Barker, T.F. Nolan Jr. // *Public Health Rep.* – 1986. – Vol.101. – P.205-211.
40. Ortiz J.R. Influenza vaccine for pregnant women in resource-constrained countries: A review of the evidence to inform policy decisions / J.R. Ortiz, J.A. Englund, K.M. Neuzil // *Vaccine.* – 2011. – Vol.29(27). – P.4439-4452.
41. Pierce M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study / M. Pierce et al. // *BMJ.* – 2011. – Vol.342. – P.3214.
42. Archer B. Interim report on pandemic H1N1 influenza virus infections in South Africa. April to October 2009: epidemiology and factors associated with fatal cases / B. Archer et al. // *Euro Surveill.* – 2009. – Vol.14.
43. 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. – Vol.340. – P.1279.
44. Jamieson D.J. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA / D.J. Jamieson et al. // *Lancet.* – 2009. – Vol.374. – P.451-458.
45. Маринич И.Г. Социальные аспекты эпидемического процесса при гриппе и других острых респираторных заболеваниях в России: Отчёт об исследовании / И.Г. Маринич, Л.С. Карпова, Е.А. Смородинцева – ГУ НИИ РАМН. – 2009. – 112с.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity--United States, September 28, 2008-April 4, 2009, and composition of the 2009-10 influenza vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2009. – Vol.58(14). – P.369-374.
47. Pebody R.G. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010 / R.G. Pebody, E. McLean, H. Zhao // *Euro Surveill.* – 2010. – 15(20).
48. Donaldson L.J. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study / L.J. Donaldson et al. // *BMJ.* – 2009. – Vol.339. – P.5213.
49. Sachedina N. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study / N. Sachedina, L.J. Donaldson // *Lancet.* – 2010. – Vol.376(9755). – P.1846-1852.
50. Henkle E. Incidence of influenza virus infection in early infancy: a prospective study in South Asia / E. Henkle et al. // *Pediatr Infect Dis J.* – 2011. – Vol.30. – P.170-173.
51. Glezen W.P. Influenza virus infections in infants / W.P. Glezen et al. // *Pediatr Infect Dis J.* – 1997. – Vol.16. – P.1065-1068.
52. Клинический протокол лечения гриппа и его осложнений у беременных Рабочая группа семинара «Репродуктивный потенциал России» 2010–2011 / [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://praesens.ru/assets/files/Protokoly/gripp.pdf>

53. Fiore A.E. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010 / A.E. Fiore et al. // MMWR Recomm Rep. – 2010. – Vol. 59. – P. 1-62.
54. Tong A. A cross-sectional study of maternity care providers and women's knowledge, attitudes, and behaviours towards influenza vaccination during pregnancy / A. Tong et al. // J Obstet Gynaecol Can. – 2008. – Vol. 30. – P. 404-10
55. Глобальная инициатива по безопасности вакцин (GVSI) [Электронный ресурс] / Резолюция WHA65.17, 26 мая 2012 г. – Режим доступа : http://www.who.int/vaccine_safety/ru/
56. WHO. Safety of pandemic (H1N1) 2009 vaccines [Electronic resource] // World Health Organization, 2009. – Mode of access : <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently>
57. CDC. Guidelines for vaccinating pregnant women : from recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Electronic resource] // Centers for Disease Control and Prevention, 2007. – Mode of access : <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#5/>
58. Pool, V. Safety of influenza vaccination during pregnancy [Text] / V. Pool, J. Iskander // Am J Obstet Gynecol. – 2006. – Vol. 194, № 4. – P. 1200.
59. Иммуногенность вакцины гриппозной инактивированной субъединичной адсорбированной моновалентной, штамм A/California/7/2009/(H1N1)v [Текст] / В. В. Зверев [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2011. – № 3. – С. 20-23.
60. A comparison of vaccine safety between adjuvanted and unadjuvanted inactivated 2009 H1N1 influenza vaccines in British Columbia, Canada and Washington State [Electronic resource] / M. Naus [et al.] // Abstracts of the 2010 Annual IDSA Meeting, 2010. – Mode of access: <http://idsa.confex.com/idsa/2010/webprogram/Paper4403.html>
61. Campens, D. Preliminary clinical data with GlaxoSmithKline Biologicals adjuvanted H1N1v pandemic influenza vaccines [Electronic resource] / D. Campens, B. Innis // GSK Biologicals, 2010. – Mode of access : http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/18_feb_Campens.pdf
62. Tsai, T. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy – retrospective analysis [Text] / T. Tsai [et al.] // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, № 7. – P. 1877-1880.
63. WHO : 6th Meeting on evaluation of pandemic influenza vaccines in clinical trials [Electronic resource] – Geneva, 2010. – Mode of access : http://www.who.int/vaccine_research/diseases/influenza/meeting.18_19Feb2010/en/index1.html
64. Черданцев А.П. Эффективность иммуноадьювантных вакцин против гриппа у беременных и оценка их безопасности для плода и

- новорождённых / Автореферат дисс. на соискание уч. степени доктора мед. наук. Москва, 2013.-39 с.
65. Prevention and control of influenza with vaccines : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Text] / A. E. Fiore [et al.] // *MMWR Recomm Rep.* – 2010. – № 59. – P. 1-62
66. Черданцев А.П. Развитие в постнатальном периоде детей, рождённых от вакцинированных против гриппа беременных / А.П.Черданцев и соавт.// *Ульяновский медико-биологический журнал.* – 2012. - №3. – С.80-85
67. Черданцев А.П. Анализ ante- и постнатального развития детей на фоне вакцинации беременных против гриппа / Черданцев А.П. и соавт. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2013. – Т.2.(№2). – С.30-34.
68. Черданцев А.П. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных / А.П.Черданцев и соавт. // *Медицинский альманах.* – 2011. - №17(4). – С.120-122.
69. Костинов М.П. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных / М.П.Костинов и соавт./ *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2011. - №10(6). – С.38–42.
70. Черданцев А.П. Поствакцинальный иммунитет к вирусу гриппа A/California/7/2009(H1N1)v у иммунизированных беременных / А.П.Черданцев и соавт. // *Медицинская иммунология.* – 2012. - №14(6). – С.527-532.
71. Черданцев А.П. Уровень антител к вирусам гриппа у детей первых месяцев жизни, рождённых от матерей, вакцинированных во время беременности / А.П.Черданцев и соавт. // *Педиатрия им. Г.Н.Сперанского.* – 2013. - №2. – С.86-91.
72. Zaman K. Effectiveness of maternal influenza immunisation in mothers and infants / K.Zaman et al. // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol.359(15). – P.1555-1564.
73. Englund J.A. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study / J.A.Englund et al. // *Pediatr Infect Dis J.* – 2010. – Vol.29. – P.105-110.
74. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: influenza activity-United States, August 30, 2009-January 9, 2010 / *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2010. – Vol 59(2). – P.38-43.
75. Health Council of the Netherlands. Vaccination of pregnant women against seasonal influenza 2010 – 2011. Health Council of the Netherlands: The Hague; 2010. Available from: <http://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/201014.pdf>
76. Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96) [Electronic resorch]. – Mode of access : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003945.pdf

77. Simister N.E. Placental transport of immunoglobulin G / N.E. Simister // Vaccine. – 2003. - №21. – P.3365-3369.
78. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста / под ред. Д.В.Стефани, Ю.Е.Вельтищева // Руководство для врачей. – М.: Медицина. - 1996. - 384с.
79. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных / А.П.Черданцев, М.П.Костинов, А.И.Кусельман // Руководство для врачей. – М.: 4Мпресс. - 2013 г. – 96с.
80. Вакцины и вакцинация: национальное руководство / под ред. В.В.Зверева и соавт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 880с.