

М.П. КОСТИНОВ,
О.В. КЫТЬКО,
В.П. АФИНОГЕНОВА

НИИВС им. И.И.Мечникова
РАМН, Москва

ВОЗМОЖНОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВАКЦИНЫ АГРИППАЛ S1

14 здоровым беременным женщинам в возрасте 18–38 лет на сроке гестации 22–36 недель была проведена вакцинация против гриппа препаратом АГРИППАЛ S1, содержащим следующие штаммы: A/Brisbane/59/2007 (H1N1), A/Brisbane/10/2007 (H3N2), B/Florida/4/2006.

В поствакцинальном периоде общих и местных реакций не отмечено. Через 1 месяц после вакцинации уровень антител в защитных значениях ко всем трем штаммам вируса гриппа регистрировался у 13 из 14 беременных женщин.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Инфицирование вирусом гриппа во время беременности часто является причиной антенатальной гибели плода и новорожденного (5). В период, предшествующий эпидемии гриппа, увеличивается частота госпитализаций и снижение показателей здоровья беременных женщин (1, 4). Описано существенное увеличение госпитализаций, связанных с болезнями дыхательных путей среди женщин, которые были беременны в течение сезона гриппа в сравнении с годом до зачатия (1). Это свидетельствует о том, что беременность является независимым фактором риска для развития гриппозной инфекции. Перенесенный во время беременности грипп может привести к преждевременным родам и рождению детей с низкой массой тела. Недавно проведенное исследование установило также связь между гриппом у беременных женщин и частотой опухолей мозга или нейробластом у детей.

Физиологические изменения, происходящие при беременности, пред-

располагают к развитию серьезных осложнений при любой респираторной инфекции. В послеродовом периоде у женщин резервы легких снижены: потребление кислорода повышается на 15–25%, а функциональная остаточная емкость легких снижается. После 10 недель беременности объем сердечного выброса повышается на 1,5 л/мин, при этом увеличиваются частота сердечных сокращений и ударный объем у матери. Показано, что даже у женщин с неосложненной беременностью пневмония повышает риск преждевременных родов (4, 5).

Новорожденные и дети раннего возраста входят в группу повышенного риска по развитию осложнений и смерти от гриппа, но им противопоказана вакцинация против гриппа до 6 месяцев жизни в связи с тем, что они не могут выработать достаточный уровень защитных антител. Поэтому во время эпидемии гриппа примерно одна треть младенцев оказываются инфицированными вирусом гриппа в течение первых 6 месяцев жизни – в период, когда материнские антитела еще могут осуществлять защиту (1). Было установлено, что более высокие уровни антител против гриппа обнаруживаются в образцах пуповинной крови младенцев, рожденных матерями, которые были привиты в течение беременности, по сравнению с новорожденными от невакцинированных матерей (6).

В зарубежной литературе имеются многочисленные данные, свидетельствующие о передаче материнских антител плоду и новорожденному при вакцинации женщин во время беременности от управляемых инфекций, в том числе гриппа (1, 2). Вакцинация беременных обе-

спечивает появление у матери специфических антител, которые транспортируются через плаценту к плоду и новорожденному, что создает у ребенка защитный уровень антител к определенным инфекциям.

Однако единодушного мнения по вопросу необходимости плановой вакцинации беременных против гриппа нет. Совещательный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендует проводить вакцинацию против гриппа здоровых беременных женщин (3). Взвесив все «за» и «против» вакцинации беременных, Американское агентство профилактики и контроля заболеваемости (CDC) и Американский институт акушеров и гинекологов (ACOG) выступают за проведение вакцинации в следующих случаях: 1) при высоком риске контакта с заболевшими; 2) когда инфекция представляет опасность для матери или плода; 3) если вакцинация не принесет вреда. Поскольку ежегодно гриппом болеют 10% взрослых и до 30% детей, избежать контакта с заболеванием практически невозможно. В связи с этим определение соотношения между риском, который несет грипп для беременной женщины и плода, и риском, связанным с применением вакцины, является ключевым моментом при принятии решения относительно иммунизации.

Безопасность инактивированной вакцины против гриппа была доказана при вакцинации беременных на разных сроках гестации (2). При введении в течение 7 лет 2291 дозы инактивированной вакцины против гриппа беременным пациенткам не наблюдалось никакого существенного увеличения неблагоприятных реакций среди матерей или младен-

цев (7). Проведенные исследования напряженности поствакцинального иммунитета при заборе крови беременных показывают, что иммунный ответ на введение противогриппозных вакцин у беременных не снижен и аналогичен таковому у небеременных женщин (8, 3).

В России проблеме вакцинации беременных против гриппа не уделяется должного внимания как со стороны органов здравоохранения, так и со стороны медицинского персонала. Только сложившаяся в 2009 г. сложная эпидситуация по гриппу A(H1N1)v и многочисленные случаи летального исхода заставили обратить серьезное внимание на проблему вакцинопрофилактики беременных в соответствии с давно существующими рекомендациями различных медицинских сообществ и ВОЗ. В связи с этим целью настоящего исследования явилась оценка переносимости и иммуногенности субъединичной вакцины против гриппа АГРИППАЛ S1 у беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с октября 2008 г. по декабрь 2009 г. было провакцинировано вакциной АГРИППАЛ S1 (вакцина противогриппозная трехвалентная субъединичная очищенная инактивированная, «Новartis вакцинс энд диагностик», Италия) 29 беременных во 2 и 3 триместре беременности в возрасте от 18 до 38 лет.

В 0,5 мл препарата содержатся культивированные на куриных эмбрионах расщепленные вирусы гриппа, представленные штаммами: A/Brisbane/59/2007(H1N1), A/Brisbane/10/2007(H3N2), B/Florida/4/2006. Вакцина вводилась внутримышечно в дельтовидную мышцу. Перед употреблением содержимое шприца доводилось до комнатной температуры. До вакцинации все женщины подписали информированное согласие. Перед вакцинацией беременную осматривал врач акушер-гинеколог, терапевт, оториноларинголог, иммунолог-аллерголог. Было проведено измерение температуры тела, артериального давления. У женщин, подлежащих вакцинации, беременность не была отягощена гинеколо-



гическим статусом и протекала без осложнений.

Уровень противогриппозных антител определяли до и спустя 1 месяц после вакцинации при помощи реакции торможения гемагглютинации (РТГА), как описано в МУ 3.3.2 1758-03. Иммуногенность оценивали в соответствии с требованиями Европейского комитета к противогриппозным вакцинам (CPMP/BWP/214/96), согласно которым должен выполняться по крайней мере один из трех критериев:

1. Сероконверсия (процент лиц с четырехкратным приростом титра антител после вакцинации) не менее 40%;
2. Серопротекция (процент лиц с защитным титром антител до и через 21–28 дней после вакцинации) не менее 70%;
3. Кратность нарастания титров антител по сравнению с фоновой сывороткой не менее 2,5.

Результаты исследования статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента. Вариационный анализ полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В поствакцинальном периоде не было отмечено ни местных, ни общих реакций. Беременность протекала физиологически, женщины чувствовали себя хорошо. В течение настоящей беременности до вакцинации у каждой женщины отмечалось от 2 до 4 острых респираторных вирусных инфекций. После вакцинации число эпизодов ОРВИ сократилось и наблюдалось всего у 20,6% беременных. Инфекция протекала в легкой форме, с однократным подъемом температуры от 37 до 37,4 °С, длительность заболевания не превышала 4 дней. Терапия ОРВИ включала орошение зева антисептическим раствором (Мирамистин), очищение полости носа и носоглотки изотоническим стерильным раствором морской воды (Маример, Аквалор, Физиомер, Отривин). С целью повышения местного иммунитета полости рта и зева этим женщинам назначался препарат Лизобакт согласно инструкции по применению. Серологическое обследование с целью оценки иммунологической эффективности вакцинации проводили, сравнивая уровень антител в парных сыворотках, взятых до прививки и

Таблица 1
Уровень серопротекции после вакцинации беременных препаратом Агриппал S1

Подтип вируса	Серии вакцинальных препаратов	Количество сывороток	Из них количество лиц с защитными титрами АТ	
			Абс. число	%
A/H1N1	Агриппал S1	14	10	71,4%
A/H3N2	Агриппал S1	14	8	57,1%
B/Florida	Агриппал S1	14	14	100%
Критерии СРМР				≥70

Таблица 2
Уровень серопротекции и кратность нарастания титра антител по группам

Подтип вируса	Препарат	Количество сывороток	Из них с 4-кратным приростом	Кратность прироста антител
A/H1N1	Агриппал S1	14	57,2%	8,85±4,4
A/H3N2	Агриппал S1	14	71,4%	3,14±1,05
B/Florida	Агриппал S1	14	71,4%	3,42±1,04
Критерии СРМР			>40%	>2,5

на 28-й день после вакцинации. Защитные титры антител ко всем трем штаммам вируса гриппа регистрировались у 13 из 14 вакцинированных (таблицы 1, 2).

Подсчеты числа лиц с защитными титрами антител ($\geq 1:40$) (серопротекция) показали, что у всех вакцинированных беременных уровень этих антител соответствует критерию СРМР. Наиболее иммуногенными оказались штаммы гриппа A/H1N1 и B, где уровень серопротекции составил 71,4% и 100% соответственно. Кратность нарастания антител и доля лиц с 4-кратным и более приростом титра антител (уровень серопротекции) являются важными характеристиками иммунного ответа на вакцинацию. Из результатов следует, что для всех подтипов вируса гриппа наблюдалось увеличение титров антител значительно превышающее критерий СРМР. Число сероконвер-

сий к подтипу A/H1N1 составило 57,2%; для подтипа A/H3N2 – 71,4%; для типа B – 71,4%. Кратность прироста титра антител для всех штаммов вируса гриппа превышала критерий СРМР (таблица 2).

Выводы

Вакцинация беременных против гриппа субъединичной очищенной инактивированной вакциной АГРИППАЛ S1 не сопровождается развитием общих и местных реакций.

Вакцинация способствовала уменьшению частоты присоединения респираторных инфекций более чем у 70% беременных.

У 13 из 14 беременных в поствакцинальном периоде выработался защитный уровень антител, что может способствовать защите их младенцев от вируса гриппа в течение первых месяцев жизни.

В данной работе проведен анализ клинико-лабораторных особенностей вакцинации беременных женщин отечественной инактивированной пандемической субъединичной адъювантной моновакциной Гриппол плюс.

Для оценки возможного влияния вакцины на системы метаболического и иммунологического гомеостаза проводилось изучение основных биохимических маркеров крови и уровень ключевых цитокинов в спонтанном и стимулированном тестах в поствакцинальном периоде. Анализ клинической переносимости вакцины против пандемического гриппа штамма A/Калифорния/07/2009(H1N1)v МоноГриппол плюс у беременных демонстрирует высокую степень биологической и физиологической безопасности при иммунизации беременных.



Список литературы

1. Dodds L, McNeil SA, Fell DB, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. CMAJ 2007;176:463-8.
2. Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. Vaccine 2003;21:3460-4.
3. CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006; 55 (No. RR-15): 32-33.
4. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. JAMA 1919;14:978-80.
5. Hartert T.V., Neuzil K.M., Shintani A.K. et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2003. – Vol. 189, N 6. – P. 1705–1712.
6. Reuman PD, Ayoub EM, Small PA. Effect of passive maternal antibody on influenza illness in children: a prospective study of influenza A in mother–infant pairs. Pediatr Infect Dis J 1987;6:398-403.
7. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. Immunizing agents. Littleton (MA): Publishing Sciences Group; 1977.
8. Yawn DH, Pyeatte JC, Joseph JM, et al. Transplacental transfer of influenza virus. JAMA 1971;216:1022-3.

МОЯ УВЕРЕННОСТЬ: АГРИППАЛ S1

НЕ СОДЕРЖАЩАЯ КОНСЕРВАНТОВ ПРОТИВОГРИППОЗНАЯ
ВАКЦИНА ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ С 6 МЕСЯЦЕВ

Высокая степень чистоты
Новые данные об эффективности
Хорошая переносимость



НОВЫЕ ДАННЫЕ ОБ ЭФФЕКТИВНОСТИ

 **NOVARTIS**
VACCINES

АГРИППАЛ S1

СУБЕДИННИЧНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ ВАКЦИНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА