

# Вакцинация против вирусного гриппа беременных: неизученные вопросы

Д.В.Пахомов<sup>1</sup>, М.П.Костинов<sup>1</sup>, Е.А.Хромова<sup>1</sup>, С.С.Семенова<sup>2</sup>

1 – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН: 105064, Москва, Малый Казенный пер., 5А;

2 – ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»: 143900, Московская обл., Балашиха, шоссе Энтузиастов, 12

## Резюме

Несмотря на многолетний опыт вакцинопрофилактики, некоторые аспекты общеизвестной проблемы заболеваемости вирусным гриппом еще требуют совершенствования. Одной из наиболее важных групп риска, нуждающихся в профилактике этого заболевания, являются беременные. Однако несмотря на доказанную безопасность инактивированных вакцин против вирусного гриппа, уровень охвата вакцинацией беременных остается крайне низким. При использовании имеющихся в литературе данных об особенностях иммунной системы беременных предлагается изучить особенности формирования клеточного иммунного ответа при вакцинации. В обзоре приведены данные, характеризующие безопасность и эффективность вакцинопрофилактики вирусного гриппа у беременных, что позволит повысить эффективность вакцинации беременных, а также выработать индивидуальный подход к применению существующих на рынке вакцинных препаратов.

**Ключевые слова:** вирусный грипп, вакцинация, беременность, иммуноадапвантные вакцины.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-1-98-103

# Influenza vaccination in pregnancy: unresolved issues

D.V.Pakhomov<sup>1</sup>, M.P.Kostinov<sup>1</sup>, E.A.Khromova<sup>1</sup>, S.S.Semenova<sup>2</sup>

1 – “I.I.Mechnikov Federal Research Vaccine and Serum Institute”, Russian Science Academy; 5A, Malyy Kazennyy per., Moscow, 105064, Russia;

2 – Moscow State Regional Perinatal Center; 12, Entuziastov roadway, Balashikha, Moscow region, 143900, Russia

## Summary

Despite well-known influenza challenge problem and long-lasting experience of influenza vaccination, several aspects of this medical problem require being resolved. Pregnant women are one of the most important risk groups needed in influenza prevention. Inactivated influenza vaccines are proved to be safe, but vaccination coverage of pregnant women has still been low. Based on the immune system particularities in pregnancy, we discussed cell immune response to vaccination. Data on safety and efficacy of influenza vaccination in pregnancy has also been reviewed. This strategy could increase vaccination efficacy in pregnant women and help to develop an individualized approach for use of commercially available vaccines.

**Key words:** influenza, vaccination, pregnancy, immunoadjuvant vaccines.

Вирусный грипп, который характеризуется распространенностью по всему миру, ограниченными возможностями по его лечению и большим количеством осложнений, остается актуальной проблемой здравоохранения на протяжении последних десятилетий.

По официальным данным Роспотребнадзора, в Москве в 2013 г. зарегистрировано 2 717 172 случая заболевания острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ), или 23 470,39 на 100 000 населения, в т. ч. вирусным гриппом – 5 695 случаев (49,19 на 100 000). По сравнению с предыдущим годом, показатель заболеваемости вирусным гриппом увеличился в 1,7 раза. На долю детского населения пришлось 42,1 % случаев. В стационары Москвы госпитализированы 34 814 человека, из них 87,7 % – дети [1]. С начала эпидемического сезона 2014–2015 гг. по середину января 2015 г. в Москве зарегистрированы 1 329 975 больных ОРВИ и гриппом, что оказалось на 4 % выше показателя аналогичного периода предыдущего эпидемического сезона [2].

Одним из наиболее эффективных способов профилактики вирусного гриппа является вакцинация. В настоящее время создано большое количество раз-

нообразных противогриппозных вакцин, как живых, так и инактивированных. В силу своей высокой эффективности и малой реактогенности наибольшее применение получили инактивированные противогриппозные вакцины, содержащие фрагменты вируса гриппа, а также лизосомы и иммуномодуляторы. Данные препараты имеют минимальное количество противопоказаний (в основном это аллергические реакции на отдельные их компоненты). Их применение возможно не только у детей с 6-месячного возраста, но и у беременных женщин. Согласно классификации Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (*Food and Drug Administration – FDA*) безопасности применения лекарственных средств у беременных, вакцины *Fluarix* и *Agriflu* относятся к категории В, остальные – к категории С, при этом полученные доказательные сведения об отсутствии негативного влияния некоторых вакцин против гриппа на эмбрион и плод у животных не подкрепляются аналогичными наблюдениями у человека, что в прикладном аспекте вряд ли когда-либо будет в полном объеме выполнено по этическим соображениям [3]. В настоящее время получены многочисленные данные,

подтверждающие безопасность вакцинации против вирусного гриппа для беременной и плода. Профилактика вирусного гриппа противогриппозными вакцинами значительно выгоднее применения противовирусных препаратов, производственные мощности фармацевтических компаний позволяют своевременно обеспечивать ими все население страны.

Благополучная эпидемиологическая ситуация по ОРВИ в Москве является следствием своевременной активной предсезонной иммунизации населения против гриппа. В предэпидемический сезон 2013 г. в Москве были привиты 3 642 804 человека, из них 2 686 743 взрослых и 956 061 ребенок. Охват вакцинацией превысил показатель предыдущего эпидемического сезона на 3,6 %, а среднероссийский показатель – на 1,2 % [1].

Однако пандемия вирусного гриппа 2009 г. заставила вновь обратить внимание на эту, казалось бы, хорошо изученную проблему. Осознана необходимость раннего планирования и осуществления мероприятий вакцинопрофилактики, т. к. раннее начало пандемии (в осенние месяцы) выявило невозможность одномоментной вакцинации всего населения страны. Несмотря на кажущееся благополучие с охватом вакцинацией, существуют группы населения, слабо охваченные вакцинацией, но при этом имеющие значительно более высокий риск осложнений: это дети, беременные женщины и лица, страдающие различными хроническими заболеваниями. Следовательно возможности дальнейшего повышения эффективности вакцинопрофилактики связаны именно с повышением уровня охвата вакцинацией основных групп риска  $\geq 50\%$  внутри каждой из этих групп.

В результате исследований установлено, что риск заболевания вирусным гриппом беременных превышает таковой для небеременных примерно в 2 раза [4]. Необходимость госпитализаций больных гриппом беременных в стационар составляет от 4,3 до 13 %, 60 % этих женщин требовались интенсивные мероприятия [3, 5, 6]. В последние годы в Москве наблюдался рост госпитализации заболевших гриппом беременных с 2,31 до 8,99 % [7]. Риск осложнений вирусного гриппа как для плода, так и для беременных также повышен: мертворождение отмечено в 7 %, младенческая смертность – в 5 %, преждевременные роды – в 37 %, рождение детей, нуждающихся в интенсивной терапии – в 57 % случаев [8]. Одним из основных механизмов патогенеза нарушений являлись изменения реологических свойств крови, что проявлялось в виде геморрагического синдрома у 53,3 % беременных [9, 10]. Также течение вирусного гриппа в III триместре беременности в 15–67 % случаев являлось показанием для родоразрешения путем кесарева сечения [11]. Летальность составила 0–7,53 % (0,22–0,3 % – в России, 7,53 % – на Украине) [9]. Отмечен также высокий риск заболевания вирусным гриппом и развития осложнений у детей первых 6 мес. жизни – единственной категории, которой противопоказана вакцинация против гриппа. Так, летальность среди младен-

цев, родившихся у заболевших гриппом женщин, составляет 39 : 1 000 vs 7 : 1 000 у здоровых, в основном за счет мертворождений (27 : 1 000 vs 6 : 1 000) [12]. Летальность детей первого года жизни непосредственно от вирусного гриппа составляет 14 случаев на 1 000 000 детского населения [12].

Вакцинация против вирусного гриппа отлично зарекомендовала себя в качестве метода профилактики вирусного гриппа у беременных и детей первых 6 мес. жизни. При этом накоплен значительный опыт вакцинации беременных, в т. ч. в России [11]. Вакцинация беременных включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации (Приказ Минздрава России от 21.03.14 №125н), рекомендована Американской ассоциацией акушеров-гинекологов, включена в Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций».

Основной задачей, которая решается у беременных женщин при помощи противогриппозной вакцинации, является создание специфической невосприимчивости к вирусному гриппу. Это выражается в появлении у беременной специфических антител классов иммуноглобулинов (Ig) А, -М, -G и клеток иммунной памяти, сохраняющихся в течение нескольких лет. Одним из основных физиологических механизмов защиты новорожденного является активный транспорт антител класса IgG, происходящий как трансплацентарно, так и с материнским молоком.

В исследованиях *А.П.Черданцева* [13] показано, что у всех используемых для профилактики вирусного гриппа во время беременности вакцин отмечается иммунологическая эффективность, что обеспечивает долговременную специфическую защиту женщин. Требования Руководства СРМР (*Committee for Medicinal Products for Human Use* – Комитет по лекарственным средствам для человека) к гриппозным вакцинам в полном объеме (по 3 критериям) для всех вакцинных штаммов вируса гриппа соблюдены только у препаратов семейства Гриппол Плюс. При использовании вакцины Агриппал S1 на более ранних сроках беременности формируется недостаточная защита против вируса А / Н3N2, что проявляется невысокими показателями уровня серопротекции (< 70 %) и сероконверсии (< 40 %). Вакцинация этим же препаратом женщин в III триместре беременности сопровождается выраженным формированием специфической защиты против всех представленных в ней штаммов вируса гриппа [13].

Материнские антитела, определяемые у большинства новорожденных, элиминировались к возрасту 6 мес., обеспечивая защиту от вирусного гриппа на протяжении этого времени.

В то же время в проведенных ранее исследованиях отсутствует описание всех иммунных механизмов, влияющих на формирование специфического иммунного ответа к вирусу гриппа у беременных. В регистрационных клинических и постмаркетинговых исследованиях такой задачи также не ставилось, однако известно о различном эффекте вакцин про-

тив гриппа на различных сроках беременности [12]. При пандемии вирусного гриппа стал активно изучаться клеточный иммунный ответ на вирусы гриппа, который обеспечивают клоны «обученных» Т-лимфоцитов. CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки также играют важную роль в иммунитете к вирусному гриппу, однако в отличие к штамм-специфичного гуморального иммунитета, являются перекрестно-реагирующим, распознают больше внешних и внутренних белков вируса [14]. Важная особенность клеточного иммунитета – его участие в защите от дрейфовых вариантов вируса: CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты помогают образованию антител и индуцируют появление CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, а цитотоксические CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты освобождают организм от вируса и попутно избавляют от инфекции [14–17]. Способность распознавать представляемые Т-клеточные эпитопы зависит от человеческого лейкоцитарного антигена – главного комплекса гистосовместимости (HLA) фенотипа индивидуума. CD4<sup>+</sup> Т-клетки помогают ответу антителами и CD8<sup>+</sup>-клеткам, тогда как CD8<sup>+</sup>-цитотоксические Т-лимфоциты, мигрирующие из лимфатических узлов в легкие, связаны с уничтожением вируса и освобождением от инфекции [18]. Такие факторы, как возраст, наличие или отсутствие беременности, тип вакцины и исходный иммунный статус, влияют на количество и фенотипические изменения Т-клеток после вакцинации. Поэтому для более глубокого понимания механизмов формирования специфического иммунитета против вирусного гриппа необходимо расширить наши представления о действии вакцин, в частности, исследовать клеточный иммунный ответ.

Состояние беременности, являясь физиологическим для женщины, обладает и своими особенностями, которые могут повлиять на иммунный ответ. В частности, у беременных женщин превалирует гуморальный иммунный ответ, связанный с повышенным уровнем цитокинов клеток типа Th2. Иммуносупрессивным действием обладает ряд гормонов и цитокинов, продуцируемых плацентой и плодом, в частности, трансформирующий фактор роста- $\beta$ , интерлейкин-1,  $\alpha$ -фетопротеин, уромодулин, белковый фактор трофобласта, эстрогены, адренкортикотропный гормон, кортизол, прогестерон [19]. Предложена следующая гипотеза регуляции иммунной системы матери при беременности: клеточные и / или растворимые продукты плаценты обладают разнонаправленным модулирующим действием на врожденное и приобретенное звено иммунной системы матери, что приводит к подавлению специфического иммунного ответа и усилению неспецифического. В крови матери увеличивается количество моноцитов и гранулоцитов, при этом моноциты способны выделять больше провоспалительных цитокинов, чем у небеременных [20]. При использовании вакцин против вирусного гриппа, не содержащих иммуноадьювантов, клеточный иммунитет практически не формируется [18, 21].

Еще одним поводом для подробного исследования клеточного иммунного ответа у беременных

женщин является применение у них нового класса противогриппозных вакцин – иммуноадьювантных и виросомальных. Из литературных данных известно, что разработанная фирмой ГлаксоСмитКляйн (Великобритания) вакцина, содержащая иммуноадьювант MF59, способна индуцировать клеточный иммунный ответ [22]. Также клеточный иммунитет индуцируется и при использовании виросомальных вакцин [23]. В Российской Федерации зарегистрирована вакцина против вирусного гриппа, имеющая в своем составе иммуноадьювант азоксимера бромид (полиоксидоний). Благодаря уникальным свойствам иммуномодулятора, детоксиканта и антиоксиданта препарат нашел широкое применение в различных областях клинической практики [24]. По результатам исследования показано, что полиоксидоний служит истинным иммуномодулятором и нормализует как гипо-, так и гиперфункции иммунной системы [25, 26]. Полиоксидоний в широком диапазоне концентраций активизирует макрофагальное звено, гуморальный иммунный ответ, обладает антиинфекционной и противоопухолевой активностью, повышает резистентность клеточных мембран к цитотоксическому действию. Установлено стимулирующее действие вакцин, содержащих полиоксидоний, на антителообразование и функциональную активность фагоцитирующих клеток. Полиоксидоний – умеренный активатор дендритных клеток и макрофагов. Проведенные *in vitro* исследования позволяют утверждать, что он повышает способность дендритных клеток активировать гемагглютинин-специфичные Т-хелперы, что может быть связано с усилением костимуляторной активности и / или захватом антигена дендритными клетками. Полиоксидоний способен активировать образование ряда цитокинов лейкоцитами периферической крови [24, 25], причем такая активация происходит при исходно низких или средних уровнях цитокинов. В экспериментах *in vitro* показано, что полиоксидоний обладает модулирующим действием на синтез провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (IL)-1 $\beta$ , -6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , чем объясняется его способность повышать антиинфекционную резистентность за счет аутокринной стимуляции защитных функций мононуклеарных фагоцитов [27]. Именно эти свойства полиоксидония позволили существенно снизить антигенную нагрузку на организм в вакцинах, содержащих полиоксидоний в качестве адьюванта, в частности, в гриппозной вакцине Гриппол количество вирусных антигенов – в 3 раза. Применение полиоксидония в качестве встроенного иммуноадьюванта для вакцинных препаратов разрешено Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности от 31.07.96 № 309 / 123. Иммуноадьювантный эффект вакцины Гриппол обусловлен поликлональным действием, и вероятность неблагоприятного влияния, сопряженного с неспецифической стимуляцией разных клонов иммунокомпетентных клеток, крайне низка [24]. В специальных исследованиях, посвященных оценке иммунологической безопасности вакцины Гриппол

как у здоровых людей, так и детей и взрослых с различными патологиями (в т. ч. с сахарным диабетом), показано, что вакцинация не оказывает негативного влияния на исходные иммунологические показатели, не увеличивает спектр и содержание аутоантител, не индуцирует синтез IgE. Наоборот, при вакцинации у таких лиц увеличивается период ремиссии основного заболевания, снижается число обострений и случаев госпитализации, заболеваемость другими ОРВИ уменьшается более чем в 2 раза [28–32]. При этом его иммуномодулирующий эффект при использовании в качестве адъюванта в составе вакцин, в частности, влияние на клеточное звено иммунной системы, еще должным образом не изучен.

В настоящее время проводятся исследования новых иммуноадъювантов, способных повысить эффективность противогриппозных вакцин, например, муранилдипептида, хитозана. Важную роль в конечном выборе такого препарата является понимание его действия именно на уровне клеточного звена иммунной системы.

При оценке клеточного звена иммунной системы используются различные научные методы, основанные, в первую очередь, на выявлении и функциональной оценке изменений в клетках-эффекторах, например, исследовании выделения интерферонов активированными вакцинными антигенами макрофагами и Т-лимфоцитами [33].

## Заключение

Таким образом, несмотря на доказанную клиническую и иммунологическую безопасность вакцин против вирусного гриппа, возникают сложности с глубокой интерпретацией различных механизмов иммунного ответа при различных состояниях здоровья вакцинируемых, в т. ч. при физиологическом течении беременности.

Конфликт интересов отсутствует.  
There is no conflict of interest.

## Литература

- Информационный бюллетень «Инфекционная и паразитарная заболеваемость населения города Москвы в 2013 году». М.; 2014.
- <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2707--4-2015-1901-25012015->
- 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.
- Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F. et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalization in pregnant women. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (11): 1094–1102.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalization related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) – Greece, May 2009 – February 2010. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59(22): 682–686.
- 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>
- Запольских А.М., Лыткина И.Н., Михеева И.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа А (H1N1) pdm у беременных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2014; 1: 66–73.
- Fuhrman C., Bonmarin I., Paty A.C. et al. Severe hospitalized pandemic influenza A (H1N1) cases in France, 1 July – 15 November 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15 (2): 133–138.
- Хоменко Е.Ю., Ткаченко Р.А., Пилипенко М.Н. Инфузионная терапия у беременных с тяжелым течением острой респираторной вирусной инфекции и гриппа А (H1N1). *Экстренная медицина.* 2014; 3: 61–70.
- Романовская А.В., Давыдов А.И., Малеев В.В. Грипп и острые респираторные вирусные инфекции у беременных: клиника и гемореологические нарушения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 13 (5): 22–26.
- Anzic Influenza Investigators. Australian Maternity Outcomes Surveillance System Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *Br. Med. J.* 2010; 340: 1279.
- Sachedina N., Donaldson L.J. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet.* 2010; 376 (9755): 1846–1852.
- Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей. М.; 2014: 110.
- McElhaney J. The urgent need in the elderly: designing new influenza vaccination for older adults. *Vaccine.* 2005; 23: 10–25.
- Stevenson P., Dohery P. Cell-mediated immune response to influenza virus. In: Nicholson K., Webster R., Hay A., eds. *Textbook of Influenza.* Oxford: Blackwell Science; 1998: 278–286.
- Jameson J., Cruz J., Ennis F. Human cytotoxic T-lymphocyte repertoire to influenza A viruses. *J. Virol.* 1998; 72: 8682–8689.
- McMichael A., Gotch F., Noble G. et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 13–17.
- McMichael A.J., Gotch F., Cullen P. et al. The human cytotoxic T cell response to influenza A vaccination. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 43: 276–284.
- Стефани Д.В., Вельтишев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей. М.: Медицина; 1996.
- Шигина Ю.В. Клиническая иммунология: учебное пособие. М.: РИОР, 2006.
- Ennis F., Rook A., Qi Y. et al. A restricted virus-specific cytotoxic lymphocyte responses to live and inactivated influenza vaccine. *Lancet.* 1981; 2: 887–891.
- Wack A., Baudner B., Hilbert A. et al. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine.* 2008; 26 (4): 552–561.
- Huckriede A., Bungener L., Stegmann T. et al. The viro-some concept for influenza vaccine. *Vaccine.* 2005; 23 (Suppl. 1): S26–38.
- Петров Р.В., Хаитов Р.М., Некрасов А.В. и др. Полиоксидоний – иммуномодулятор последнего поколения: итоги трехлетнего клинического применения. *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* 1999; 3: 3–6.
- Пинегин В.Б. Современные представления о стимуляции антиинфекционного иммунитета с помощью

- иммуномодулирующих препаратов. *Антибиотики и химиотерапия*. 2000; 12: 3–8.
26. Мастернак Ю.А., Лусс Л.В. Влияние полиоксидония на показатели иммунного статуса лиц пожилого возраста. *Иммунология*. 2002; 6: 343–345.
  27. Дьяконова В.А., Климова С.В., Ким К.Ф., Пинегин Б.В. Продукция цитокинов под действием полиоксидония in vitro. *Иммунология*. 2002; 23: 337–342.
  28. Сенцова Т.Б., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Короткова Т.Н. Острые респираторные вирусные инфекции и их профилактика у детей с atopическими болезнями. *Вопросы современной педиатрии*. 2003; 2 (3): 8–15.
  29. Кондратьева Е.И., Шемякина Т.А. Экстренная неспецифическая профилактика ОРВИ вакциной «Гриппол» у детей дошкольного возраста с бронхиальной астмой. *Аллергология и иммунология*. 2004; 2 (3): 34–35.
  30. Егорова Н.Б., Семенов Б.Ф., Курбатова Е.А., Ястребова Н.Е. Динамика аутоантител у пожилых людей в процессе вакцинации грипполом и поликомпонентной вакциной ВП-4. *Журнал микробиологии*. 2002; 5: 29–35.
  31. Бурцева Е.И., Слепушкин А.Н., Беляева А.Л. и др. «Гриппол» – эффективный препарат для иммунизации лиц пожилого возраста против гриппа. *Иммунология*. 2000; 2: 39–42.
  32. Костинов М.П., Тарасова А.А. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях: руководство для врачей. М.: МДВ, 2009.
  33. Van de Sandt С.Е., Kreijtz J.H.C.M., Geelhoed-Mieras M.M. et al. Novel G3/DT adjuvant promotes the induction of protective T cells responders after vaccination with a seasonal trivalent inactivated split-virion influenza vaccine. *Vaccine*. 2014; 32: 5614–5623.
  9. Khomenko E.Yu., Tkachenko R.A., Pilipenko M.N. Infusion therapy in pregnant women with severe acute respiratory viral infection and influenza A (H1N1) infection. *Ekstrennaya meditsina*. 2014; 3: 61–70 (in Russian).
  10. Romanovskaya A.V., Davydov A.I., Maleev V.V. Influenza and acute respiratory viral infections in pregnancy: clinical signs and blood rheological disorders. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13 (5): 22–26 (in Russian).
  11. Anzic Influenza Investigators. Australian Maternity Outcomes Surveillance System Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: population based cohort study. *Br. Med. J.* 2010; 340: 1279.
  12. Sachedina N., Donaldson L.J. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet*. 2010; 376 (9755): 1846–1852.
  13. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. Influenza vaccination of pregnant women. Moscow; 2014: 110 (in Russian).
  14. McElhaney J. The urgent need in the elderly: designing new influenza vaccination for older adults. *Vaccine*. 2005; 23: 10–25.
  15. Stevenson P., Dohery P. Cell-mediated immune response to influenza virus. In: Nicholson K., Webster R., Hay A., eds. *Textbook of Influenza*. Oxford: Blackwell Science; 1998: 278–286.
  16. Jameson J., Cruz J., Ennis F. Human cytotoxic T-lymphocyte repertoire to influenza A viruses. *J. Virol.* 1998; 72: 8682–8689.
  17. McMichael A., Gotch F., Noble G. et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 13–17.
  18. McMichael A.J., Gotch F., Cullen P. et al. The human cytotoxic T cell response to influenza A vaccination. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 43: 276–284.
  19. Stefani D.V., Vel'tishchev Yu.E. Immunology and Immune Pathology in Childhood. A Practical Handbook. Moscow: Meditsina; 1996 (in Russian).
  20. Shigina Yu.V. Clinical Immunology: A Study Guide. Moscow: RIOR, 2006 (in Russian).
  21. Ennis F., Rook A., Qi Y. et al. A restricted virus-specific cytotoxic lymphocyte responses to live and inactivated influenza vaccine. *Lancet*. 1981; 2: 887–891.
  22. Wack A., Baudner B., Hilbert A. et al. Combination adjuvants for the induction of potent, long-lasting antibody and T-cell responses to influenza vaccine in mice. *Vaccine*. 2008; 26 (4): 552–561.
  23. Huckriede A., Bungener L., Stegmann T. et al. The viro-some concept for influenza vaccine. *Vaccine*. 2005; 23 (Suppl. 1): S26–38.
  24. Petrov R.V., Khaitov R.M., Nekrasov A.V. et al. A new immunomodulator Polyoxidonium: a 3-year clinical experience. *Allergiya, astma i klinicheskaya immunologiya*. 1999; 3: 3–6 (in Russian).
  25. Pinegin V.B. Current view to anti-infective immunity stimulation using immunomodulators. *Antibiotiki i khimeoterapiya*. 2000; 12: 3–8 (in Russian).
  26. Masternak Yu.A., Luss L.V. An impact of Polyoxidonium on immunity in elderly. *Immunologiya*. 2002; 6: 343–345 (in Russian).
  27. D'yakonova V.A., Klimova S.V., Kim K.F. Pinegin B.V. Polyoxidonium-induced cytokine production in vitro. *Immunologiya*. 2002; 23: 337–342 (in Russian).
  28. Sentsova T.B., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Korotkova T.N. Acute respiratory viral infections and their preven-

Поступила 23.06.15

УДК [616.98:578.832.1]:618.3-085.37

## References

1. Информационный бюллетень «Инфекционная и паразитарная заболеваемость населения города Москвы в 2013 году». М.; 2014.
2. <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/san-epid/40-2009-08-20-06-08-14/2707--4-2015-1901-25012015->
3. 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.
4. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F. et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalization in pregnant women. *Am. J. Epidemiol.* 1998; 148 (11): 1094–1102.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Deaths and hospitalization related to 2009 pandemic influenza A (H1N1) – Grease, May 2009 – February 2010. *Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59(22): 682–686.
6. 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/Ov/vaccines/pubs/preg-guide.htm#5>
7. Zapol'skikh A.M., Lytkina I.N., Mikheeva I.V. et al. Clinical and epidemiological characterization of A (H1N1) pdm influenza in pregnant women. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*. 2014; 1: 66–73 (in Russian).
8. Fuhrman C., Bonmarin I., Paty A.C. et al. Severe hospitalized pandemic influenza A (H1N1) cases in France, 1 July – 15 November 2009. *Euro Surveill.* 2010; 15 (2): 133–138.

- tion in children with atopic disease. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2003; 2 (3): 8–15 (in Russian).
29. Kondrat'eva E.I. Shemyakina T.A. Urgent non-specific prevention of acute respiratory viral infection using the Grippol vaccine in preschool children with bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya*. 2004; 2 (3): 34–35 (in Russian).
  30. Egorova N.B., Semenov B.F., Kurbatova E.A., Yastrebova N.E. Change in auto-antibody profile in elderly after vaccination with Grippol and multicomponent vaccine VP-4. *Zhurnal mikrobiologii*. 2002; 5: 29–35 (in Russian).
  31. Burtseva E.I., Slepishkin A.N., Belyaeva A.L. et al. Grippol is effective immunization against influenza in elderly. *Immunologiya*. 2000; 2: 39–42 (in Russian).
  32. Kostinov M.P., Tarasova A.A. Vaccination Against Pneumococcus and Influenza in Patients with Autoimmune Diseases. A Practical Handbook. Moscow: MDV; 2009 (in Russian).
  33. Van de Sandt C.E., Krejtz J.H.C.M., Geelhoed-Mieras M.M. et al. Novel G3/DT adjuvant promotes the induction of protective T-cells responders after vaccination with a seasonal trivalent inactivated split-virion influenza vaccine. *Vaccine*. 2014; 32: 5614–5623.

Received June 23, 2015

UDC [616.98:578.832.1]:618.3-085.37

#### Информация об авторах

Пахомов Дмитрий Владимирович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергичес-

ких заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: dm\_pachomov@mail.ru

Костинов Михаил Петрович – д. м. н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН; тел. / факс: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinums@gmail.ru

Хромова Екатерина Алексеевна – младший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова» РАН; тел.: (495) 917-41-49; e-mail: kotenok.87@list.ru

Семенова Сусанна Семеновна – младший научный сотрудник, врач акушер-гинеколог ГБУЗ МО «Московский областной перинатальный центр»; тел.: (495) 529-50-13; e-mail: ruslan.derbent@mail.ru

#### Author information

Pakhomov Dmitry Vladimirovich, PhD, Senior Researcher at Laboratory of Preventive Vaccination And Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel.: (495)917-41-49; e-mail: dm\_pachomov@mail.ru

Kostinov Mikhail Petrovich, MD, Professor, Head of Laboratory of Preventive Vaccination And Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: vaccinums@gmail.ru

Khromova Ekaterina Alekseevna, Junior Researcher at Laboratory of Preventive Vaccination And Immune Therapy of Allergic Diseases, Federal institution "I.I.Mechnikov Scientific and Research Vaccine and Serum Institute", Russian Science Academy; tel.: (495) 917-41-49; e-mail: kotenok.87@list.ru

Semenova Susanna Semenovna, Junior Researcher, Obstetrician and Gynecologist, Moscow State Regional Perinatal Center; tel.: (495) 529-50-13; e-mail: ruslan.derbent@mail.ru