

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К ГРИППУ И ТЯЖЕЛЫЕ СЛУЧАИ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ЭПИДЕМИЧЕСКОМ СЕЗОНЕ 2018-2019 гг.

Ильичева Т.Н.¹, Дурыманов А.Г.¹, Иванова Е.В.², Жирнов В.А.³,
Епанчинцева А.В.¹, Святченко С.В.¹, Торжкова П.Ю.¹,
Буланович Ю.А.¹, Рыжиков А.Б.¹

¹ ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

² ФБУН «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия

³ ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

Резюме. Цель работы — исследование популяционного иммунитета к вирусам гриппа населения России осенью 2018 г., анализ тяжелых случаев заболевания в течение эпидемического сезона 2018-2019 гг. и подтвержденных случаев гриппа у вакцинированных. Исследовано 1835 образцов сыворотки крови. Ни один из образцов не реагировал в РТГА с высокопатогенными вирусами А(Н5N8) и А(Н7N9). От 41 до 58% образцов сывороток в зависимости от региона сбора имели значимые титры антител (40 и выше) против вакцинного штамма A/Michigan/45/2015 (H1N1pdm09). 40-63% тех же сывороток были положительными к эпидемическому штамму A/Lipetsk/1V/2018 (H1N1pdm09), выделенному в начале эпидемического сезона (26.11.2018). От 26 до 46% образцов были серопозитивными в отношении вакцинного штамма A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) и от 10 до 23% — в отношении вируса гриппа В генетической линии Ямагата. В эпидемическом сезоне 2018-2019 гг. тяжелые случаи гриппа вызывали в основном вирусы гриппа А с преобладанием штаммов А/Н1N1pdm09 (52,5%). На долю вирусов гриппа В пришлось 3% заболеваний. Было подтверждено 217 случаев гриппа со смертельным исходом, из них около половины (44,7%) заболеваний пришлось на возрастную группу людей 60 лет и старше, 29% — на возрастную группу 46-59 лет. Восемь случаев (3,7%) смерти от гриппа были зафиксированы у вакцинированных гриппозной вакциной накануне эпидсезона. Более 75% умерших от гриппа имели сопутствующие заболевания, наиболее распространенные среди них — сердечно-сосудистые, ожирение, диабет, заболевания мочевыделительной системы, инфекционные болезни (ВИЧ, гепатиты). Таким образом, в профилактике гриппа вакцинация остается самым эффективным средством, особенно это касается групп риска. Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания ГЗ-1/16 и ГЗ-2/18.

Ключевые слова: вирус гриппа, популяционный иммунитет, реакция торможения гемагглютинации, защитные титры антител, смертность от гриппа, группы риска

Адрес для переписки:

Ильичева Татьяна Николаевна
ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“»
630559, Россия, Новосибирская обл., р. п. Кольцово.
Тел.: 8 (383) 363-47-00 (доб. 26-88).
Факс: 8 (383) 336-74-09.
E-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru

Address for correspondence:

Ilyicheva Tatyana N.
State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"
630559, Russian Federation, Novosibirsk Region, Koltsovo.
Phone: 7 (383) 363-47-00 (add. 26-88).
Fax: 7 (383) 336-74-09.
E-mail: ilicheva_tn@vector.nsc.ru

Образец цитирования:

Т.Н. Ильичева, А.Г. Дурыманов, Е.В. Иванова, В.А. Жирнов, А.В. Епанчинцева, С.В. Святченко, П.Ю. Торжкова, Ю.А. Буланович, А.Б. Рыжиков «Гуморальный иммунитет к гриппу и тяжелые случаи заболевания в эпидемическом сезоне 2018-2019 гг.» // Медицинская иммунология, 2019. Т. 21, № 6. С. 1147-1154.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1147-1154
© Ильичева Т.Н. и соавт., 2019

For citation:

T.N. Ilyicheva, A.G. Durymanov, E.V. Ivanova, V.A. Zhirnov, A.V. Epanchintseva, S.V. Syvatchenko, P.Yu. Torzhkova, Yu.A. Bulanovich, A.B. Ryzhikov "Humoral immunity to influenza and severe influenza cases in Russia in 2018-2019", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 6, pp. 1147-1154.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-6-1147-1154

DOI: 10.15789/1563-0625-2019-6-1147-1154

HUMORAL IMMUNITY TO INFLUENZA AND SEVERE INFLUENZA CASES IN RUSSIA IN 2018-2019

Ilyicheva T.N.^a, Durymanov A.G.^a, Ivanova E.V.^b, Zhirnov V.A.^c,
Epanchintseva A.V.^a, Svyatchenko S.V.^a, Torzhkova P.Yu.^a,
Bulanovich Yu.A.^a, Ryzhikov A.B.^a

^a Vector State Research Center of Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

^b Center for Hygiene and Epidemiology in Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russian Federation

^c I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Abstract. The aim of our work was to investigate the herd immunity to influenza viruses among population of Russia during autumn 2018; evaluation of severe cases of the infection over the season of 2018-2019 epidemics, and confirmed cases of influenza in vaccinated persons. A total of 1835 samples of blood serum were studied. Neither sample did react in hemagglutination inhibition test with highly pathogenic A(H5N8) and A(H7N9) viral strains. 41 to 58% of samples, dependent on sampling region, showed significant antibody titers (> 40) against против вакцинного штамма the vaccinal A/Michigan/45/2015 strain (H1N1pdm09). 40 to 63% of the same sera were positive for epidemic A/Lipetsk/1V/2018 strain (H1N1pdm09), isolated at the start of epidemic season (26.11.2018). From 26 to 46% of the samples were seropositive towards vaccinal strain A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2), and 10 to 23% towards Yamagata influenza B genetic strain. Severe influenza cases during the 2018-2019 epidemic season were caused, mainly, by influenza A virus, with predominance of A/H1N1pdm09 (52.5%), with only 3% of cases caused by influenza A viruses. 217 cases of influenza with lethal outcome were confirmed, of them about a half of these cases (44.7%) affected older persons (> 60 years old), 29% were diagnosed in the group of 46-59 years old. Eight lethal cases of influenza infection (3.7%) were documented in the persons vaccinated before the vaccination season. Over 75% of patients with lethal influenza cases had concomitant diseases, with cardiovascular disorders, obesity, diabetes, urogenital diseases, infectious diseases (HIV, hepatitis) being most often. Hence, vaccination against influenza remains the most effective protective tool, especially in the risk groups. The study was performed in the frames of the state task contract (ГЗ-1/16 and ГЗ-2/18).

Keywords: influenza virus, herd immunity, hemagglutination inhibition test, antibody protective titers, influenza death rate, risk groups

Исследование проводилось в рамках выполнения государственного задания ГЗ-1/16 и ГЗ-2/18.

Введение

В 1943 году первое исследование эффективности инактивированной вакцины против гриппа продемонстрировало, что титры сывороток крови в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) были связаны с защитой как у вакцинированных, так и у непривитых людей [5]. В том исследовании 50% заболеваний гриппом были зафиксированы у людей с обратной величиной титра ниже 64; немногие переболевшие лица в вакцинированной группе имели титры ниже 128, и небольшое количество инфекций произошло у людей с титрами ≤ 1024 . Другое исследование, проведенное в армии США вскоре после этого, также продемонстрировало, что антитела против гемагглютинина (НА) являются основным определяющим фактором защиты; однако

титры, связанные с защитой, были ниже, чем те, которые были описаны в предыдущем исследовании [13]. Не было отмечено клинических проявлений заболевания у лиц, если титр в РТГА перед инфицированием составлял по меньшей мере 32. Из 8 человек, вакцинированных гриппозной вакциной, которые были впоследствии инфицированы, только один имел титр 64; все остальные имели титры равными или ниже 32. В большом исследовании Hobson D. и соавт. также было установлено, что титры в РТГА около 40 и выше обеспечивают защиту от инфекции [6]. В результате этих и более поздних исследований было признано, что титр в РТГА ≥ 40 обеспечивает 50% защиту от распространения эпидемии. В современном исследовании было показано, что в полностью смешанной популяции передача вируса гриппа от человека к человеку может быть прервана, если около 52% населения будут иметь титры равные или выше 40 к этому или родственным

штаммам [2]. В связи с этим Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует проводить ежегодную вакцинацию с охватом около 50% населения, а для групп риска этот показатель должен быть еще выше (не ниже 75%) [21]. Метод РТГА используется как золотой стандарт для исследования популяционного иммунитета населения, для оценки вакцинопрофилактики [15, 16].

Накануне эпидемического сезона 2018-2019 гг. в Российской Федерации было вакцинировано 70,8 млн чел. (около 49% населения страны), в том числе 17 млн детей [1].

Целью настоящей работы явилось исследование гуморального иммунитета к вирусам гриппа населения России осенью 2018 г., анализ тяжелых случаев заболевания в течение эпидемического сезона 2018-2019 гг. и подтвержденных случаев гриппа у вакцинированных.

Материалы и методы

Сыворотки крови были собраны в Центрах гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора накануне эпидемического сезона, в октябре-декабре 2018 г. Места сбора расположены недалеко от пролетных путей и мест размножения диких водоплавающих птиц. Сбор сывороток от здоровых доноров, транспортировка материала в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора и методика РТГА выполнялись, как описано ранее [7].

В работе использовали диагностикумы гриппозные для проведения реакции торможения геагглютинации сухие, производства ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов» (Санкт-Петербург), изготовленные на основе следующих штаммов вирусов гриппа А и В: A/Michigan/45/2015 (H1N1pdm09),

A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage), B/Colorado/06/2017 (B/Victoria). Кроме того, были использованы антигены собственного изготовления на основе вирусного штамма A/Anhui/01/2013 (H7N9), любезно предоставленного Сотрудничающим центром ВОЗ в Пекине, Китай; вирусного штамма A/great crested grebe/Tyva/34/2016 (H5N8), выделенного авторами в 2016 году в Западной Сибири [11], вирусного штамма A/Lipetsk/1V/2018 (H1N1pdm09), выделенного авторами из клинического материала (мазок из зева) в ноябре 2018 г. (идентификационный номер в базе данных GISAID – EPI_ISL 332797). Антигены были изготовлены из вирусосодержащей культуральной жидкости обработкой бета-пропиолактоном (BPL, Acros Organics, США). Для этого непосредственно перед использованием разводили исходный 98% раствор BPL холодной (4 °C) дистиллированной водой до 2% раствора BPL. Смешивали 1 часть 0,5 М раствора Na_2HPO_4 с 38 частями вирусосодержащей жидкости, затем по каплям добавляли 1 часть 2,0% BPL, используя мешалку. Прогревали суспензию на водяной бане в течение двух часов при 37 °C, доводили pH до 7,3-7,4, используя 7% раствор Na_2HCO_3 . Хранили готовый антиген при 4 °C.

Первичный клинический и аутопсийный материал в случаях заболевания вакцинированных, летальных случаях гриппа и тяжелом течении болезни собирали и тестировали в полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) сотрудники региональных центров гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. Все положительные образцы поступали в ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора. Все аутопсийные образцы и клинические образцы от вакцинированных повторно анализировали методом ПЦР

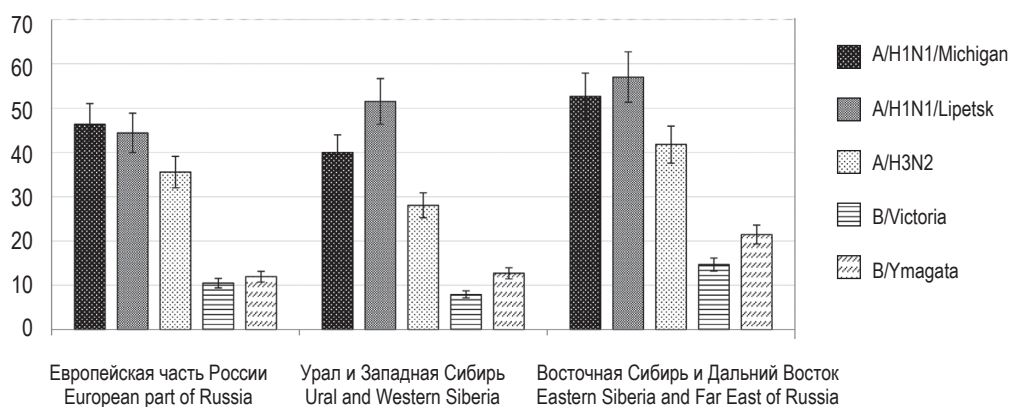


Рисунок 1. Доля (%) сывороток крови, собранных осенью 2018 г., имеющих значимые титры в РТГА (40 и выше) со штаммами вирусов гриппа А и В

Figure 1. Share (%) of blood sera (collected in the fall of 2018) having significant HI titers (40 and above) with A and B influenza viruses

с использованием наборов реагентов «РИБО-сорб», «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL» и «АмплиСенс Influenza virus A-тип-FL» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва).

Для определения статистической значимости различий в титрах РТГА между группами пациентов разных регионов использовался критерий χ^2 . Расчет проводился с помощью статистического программного пакета Statistica 6.0. Значение $p < 0,05$ считалось значимым.

Результаты

Для оценки популяционного иммунитета к вирусам гриппа А и В накануне эпидемического сезона было собрано 1835 образцов сыворотки крови от здоровых доноров. Ни один из образцов сыворотки, даже в разведении 1:10, не реагировал в РТГА с антигенами высокопатогенных вирусов гриппа птиц А(Н5N8) и А(Н7N9). Поскольку образцы собирались в местах пролетных путей

и размножения диких водоплавающих птиц, отсутствие антител к птичьим вирусам гриппа позволяет заключить, что широкой адаптации вирусов А(Н5N8) и А(Н7N9) к человеку пока нет.

Результаты тестирования сывороток с вакцинальными и эпидемическими штаммами представлены на рисунке 1.

Для образцов сывороток, положительных к вакцинному штамму А/Michigan/45/2015 (H1N1pdm09), доверительный интервал на уровне значимости 5% составил от 41 до 58%. Несколько большее количество (40-63%) тех же сывороток были положительными к эпидемическому штамму А/Lipetsk/1V/2018 (H1N1pdm09), выделенному нами в самом начале эпидемического сезона (26.11.2018). Это может быть связано с тем, что в предыдущем сезоне (2017-2018 гг.) циркулировали вирусы, родственные штамму А/Lipetsk/1V/2018, и сыворотки переболевших дали некоторое увеличение доли серопозитивных в отношении эпидемического штамма.

ТАБЛИЦА 1. ДАННЫЕ О ПАЦИЕНТАХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГРИППОМ В 2018-2019 гг.

TABLE 1. DATA ON PATIENTS WITH SEVERE INFLUENZA DISEASE IN 2018-2019

Группа Group	Тяжелые случаи с благоприятным исходом Severe cases	Подтвержденные случаи гриппа с летальным исходом Fatal cases
Пол Sex		
мужской М	408	96
женский F	535	111
Пол неизвестен Unknown	80	10
Возраст (лет) Age group		
0-2	96	6
3-10	191	12
11-18	99	1
19-30	173	6
31-45	170	29
46-59	118	63
≥ 60	116	98
Возраст неизвестен Age not known	60	2
Беременные женщины Pregnant women	156	2
Вакцинированные в 2018 г. People vaccinated against influenza in 2018	236	8
Всего Total	1023	217

ТАБЛИЦА 2. ДАННЫЕ ПЦР-АНАЛИЗА ПЕРВИЧНОГО МАТЕРИАЛА (АУТОПСИЙНЫЕ ОБРАЗЦЫ, МАЗКИ ИЗ НОСА И ЗЕВА)

TABLE 2. DATA OF PCR ANALYSIS OF PRIMARY MATERIAL (AUTOPSY SAMPLES, NASAL AND PHARYNGEAL SWABS)

	A/H1N1pdm09	A/H3N2	Грипп А нетипированный Influenza A not subtyped	Грипп В Influenza B	Нет данных ПЦР No PCR data	Результаты повторного ПЦР-анализа отрицательные Results of repeated PCR analysis are negative
Количество Number	651	358	49	38	140	4
%	52,5	28,8	4,0	3,0	11,3	0,3

От 26 до 46% образцов были серопозитивными в отношении вакцинного штамма A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2). Значительно ниже (от 9 до 24% серопозитивных) был гуморальный иммунитет накануне эпидемии в отношении вируса гриппа В.

В Российской Федерации эпидподъем начался на 3-4 неделях 2019 г., имел умеренную географическую распространенность и интенсивность: даже на пике эпидемии (6 неделя 2019 г.) показатель заболеваемости составил 83,1 случай на 10 тыс. населения [1]. В таблице 1 представлены данные о подтвержденных тяжелых случаях гриппа и подтвержденных заболеваниях вакцинированных в эпидемическом сезоне 2018-2019 гг.

Около половины (44,7%) заболеваний со смертельным исходом пришлось на возрастную группу людей 60 лет и старше, 29% — на возрастную группу 46-59 лет. Восемь случаев (3,7%) смерти от гриппа были зафиксированы у вакцинированных гриппозной вакциной накануне эпидсезона. Более 75% умерших от гриппа имели сопутствующие заболевания, наиболее распространенные среди них — сердечно-сосудистые, ожирение, диабет, заболевания мочевыделительной системы, инфекционные болезни (ВИЧ, гепатиты).

В таблице 2 представлены данные о типах/субтипах вирусов гриппа, вызвавших тяжелые формы заболевания, в том числе со смертельным исходом, в эпидемическом сезоне 2018-2019 гг.

Как видно из данных таблицы 2, тяжелые случаи заболевания вызывали в основном вирусы гриппа А с преобладанием штаммов A/H1N1pdm09. На долю вирусов гриппа В пришлось 3% тяжелых заболеваний, что соответствует доле (около 2%) циркулировавших вирусов гриппа В в Российской Федерации в сезоне 2018-2019 гг. (www.who.int/flunet).

Известно, что риск тяжелого течения заболевания гриппом связан с возрастом, он выше для пожилых людей и младенцев. Так, риск летального исхода почти удваивается для лиц в воз-

расте 75 лет и старше по сравнению с людьми в возрасте 65-74 лет [8]. Во многих случаях грипп не признается основной причиной смерти. Однако современные модели выявили связанную с гриппом повышенную смертность у пожилых людей, страдающих целым рядом хронических заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, диабет, новообразования и заболевания почек [4, 22]. Кроме того, иммунный ответ на вакцинацию у пожилых людей снижается по сравнению с более молодыми взрослыми, что может влиять на эффективность вакцин в этой группе населения [18].

Показано, что самый высокий уровень заболеваемости и осложнений, связанных с гриппом, приходится на детей в возрасте 0-5 лет [15]. Часто встречаются бактериальные и другие осложнения гриппа, особенно у детей младше 3 лет, с гриппом может быть связана внезапная детская смертность [19]. Исследование Black S. и соавт. показало, что титр сывороток крови детей в РТГА, равный 110, был связан с 50% защитой от инфекции в течение всего сезона, а титры 215, 330 и 629 обеспечивали степень защиты 70, 80 и 90% соответственно. Титр, который считается защитным для взрослого человека — 40, был связан только с 22% защитой у детей [2].

Другая группа риска — беременные женщины. Эпидемиологические исследования показывают, что риск тяжелой инфекции выше среди беременных женщин по сравнению с небеременными [14], повышенная материнская и внутриутробная смертность были документированы во время пандемии 2009 года [18].

Ряд клинических испытаний и обсервационных исследований показал, что инактивированная гриппозная вакцина иммуногенна, эффективна и безопасна для беременных женщин [10]. Материнские антитела, продуцируемые в ответ на вакцину, проникают через плаценту и могут обеспечивать защиту младенца до 6-месячного возраста. Хотя перенос антител происходит наи-

более эффективно в третьем триместре беременности [17], недавнее клиническое исследование показало, что не было различий в материнской сероконверсии или соотношении материнских и детских антител в зависимости от срока вакцинации [9]. Исследование, проведенное в Великобритании в 2013–2014 гг., показало, что вакцинация во время беременности обеспечивала 71% эффективность в профилактике гриппозной инфекции [18].

Заключение

Таким образом, в профилактике гриппа вакцинация остается самым эффективным средством. В связи с этим стоит обратить внимание, что антигенный дрейф вирусов гриппа A(H1N1pdm09) и A(H3N2) привел к тому, что Всемирная организация здравоохранения рекомендовала заменить сразу два вакцинных штамма в гриппозной вакцине 2019–2020 гг. Вместо A/Michigan/45/2015 (H1N1pdm09) и A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) рекомендовано использовать штаммы, по-

добные A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 и A/Kansas/14/2017 (H3N2) [20]. Штаммы вируса, родственные A/Kansas/14/2017, на территории России выделялись в 2018–2019 гг. крайне редко, а это означает, что против подобных штаммов у населения РФ иммунитет низкий. Кроме того, популяционный иммунитет к гриппу В накануне эпидсезона 2018–2019 гг. был на уровне 9–24% серопозитивных, а циркуляция штаммов В/Виктория и В/Ямагата в течение этого сезона была незначительной (менее 2% от всех подтвержденных случаев) (www.who.int/flunet). Следовательно, социально значимые последствия от эпидемии гриппа в 2019–2020 гг. во многом будут зависеть от кампании по вакцинации населения осенью 2019 года.

Благодарности

Авторы выражают глубокую благодарность коллегам из ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» субъектов РФ за сбор и своевременную и качественную доставку в ГНЦ ВБ «Вектор» клинических образцов.

Список литературы / References

1. Коллегия Роспотребнадзора по итогам эпидсезона гриппа и ОРВИ 2018–2019 гг. [Электронный ресурс]: сайт. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11806. [Board of Rospotrebnadzor following the results of the influenza epidemic and SARS 2018–2019 [Electronic resource]. Access mode: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=11806].
2. Black S., Nicolay U., Vesikari T., Knuf M., del Giudice G., Della Cioppa G. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2011, Vol. 30, no. 12, pp. 1081–1085.
3. Chowell G., Miller M.A., Viboud C. Seasonal influenza in the United States, France, and Australia: transmission and prospects for control. *Epidemiol. Infect.*, 2008, Vol. 136, no. 6, pp. 852–864.
4. Foppa I.M., Cheng P.Y., Reynolds S.B., Shay D.K., Carias C., Bresee J.S., Kim I.K., Gambhir M., Fry A.M. Deaths averted by influenza vaccination in the US during the seasons 2005/06 through 2013/14. *Vaccine*, 2015, Vol. 33, no. 26, pp. 3003–3009.
5. Francis T., Salk J.E., Pearson H.E., Brown P.N. Protective effect of vaccination against induced influenza A. *J. Clin. Invest.*, 1945, Vol. 24, no. 4, pp. 536–546.
6. Hobson D., Curry R.L., Beare A.S., Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J. Hyg. Camb.*, 1972, Vol. 70, no. 4, pp. 767–777.
7. Ilyicheva T., Durymanov A., Susloparov I., Kolosova N., Goncharova N., Svyatchenko S., Petrova O., Bondar A., Mikheev V., Ryzhikov A. Fatal cases of seasonal influenza in Russia in 2015–2016. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, no. 10, e0165332. doi: 10.1371/journal.pone.0165332.
8. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*, 2017, Vol. 391, no. 10127, pp. 1285–1300.
9. Katz J., Englund J.A., Steinhoff M.C., Khatry S.K., Shrestha L., Kuypers J., Mullany L.C., Chu H.Y., LeClerq S.C., Kozuki N., Tielsch J.M. Impact of timing of influenza vaccination in pregnancy on transplacental antibody transfer, influenza incidence, and birth outcomes: a randomized trial in rural. *Nepal. Clin. Infect. Dis.*, 2018, Vol. 67, pp. 334–340.
10. Madhi S.A., Nunes M.C., Cutland C.L. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N. Engl. J. Med.*, 2014, Vol. 371, no. 24, p. 2340.
11. Marchenko V.Y., Susloparov I.M., Komissarov A.B., Fadeev A., Goncharova N.I., Shipovalov A.V., Svyatchenko S.V., Durymanov A.G., Ilyicheva T.N., Salchak L.K., Svintitskaya E.P., Mikheev V.N., Ryzhikov A.B.

Reintroduction of highly pathogenic avian influenza A/H5N8 virus of clade 2.3.4.4. in Russia. *Arch. Virol.*, 2017, Vol. 162, no. 5, pp. 1381-1385.

12. McVernon J., Laurie K., Faddy H., Irving D., Nolan T., Barr I., Kelso A. Seroprevalence of antibody to influenza A(H1N1)pdm09 attributed to vaccination or infection, before and after the second (2010) pandemic wave in Australia. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2014, Vol. 8, no. 2, pp. 194-200.

13. Meiklejohn G., Kempe C.H., Thalman W.G., Lennette E.H. Evaluation of monovalent influenza vaccines. II. Observations during an influenza A-prime epidemic. *Am. J. Hyg.*, 1952, Vol. 55, no. 1, pp. 12-21.

14. Mertz D., Geraci J., Winkup J., Gessner B.D., Ortiz J.R., Loeb M. Pregnancy as a risk factor for severe outcomes from influenza virus infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Vaccine*, 2017, Vol. 35, no. 4, pp. 521-528.

15. Nair H., Brooks W.A., Katz M., et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, Vol. 378, no. 9807, pp. 1917-1930.

16. Noah D.L., Hill H., Hines D., White E.L., Wolff M.C. Qualification of the hemagglutination inhibition assay in support of pandemic influenza vaccine licensure. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2009, Vol. 16, no. 4, pp. 558-566.

17. Palmeira P., Quinello C., Silveira-Lessa A.L., Zago C.A., Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin. Dev. Immunol.*, 2012, Vol. 2012, 985646. doi: 10.1155/2012/985646.

18. Sullivan S.G., Price O.H., Regan A.K. Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations. *Ther. Adv. Vaccines Immunother.*, 2019, Vol. 7, 2515135519826481. doi: 10.1177/2515135519826481.

19. Weber M.A., Hartley J.C., Ashworth M.T., Malone M., Sebire N.J. Virological investigations in sudden unexpected deaths in infancy (SUDI). *Forensic Sci. Med. Pathol.*, 2010, Vol. 6, no. 4, pp. 261-267.

20. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-2020 northern hemisphere influenza season. Available at: https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/.

21. World Health Organization. Seasonal vaccination policies and coverage in the European Region. Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/241644/Evaluation-of-seasonal-influenza-vaccination-policies-and-coverage-in-the-WHO-European-Region.pdf.

22. Wu P., Goldstein E., Ho L.M., Wu J.T., Tsang T., Leung G.M., Cowling B.J. Excess mortality impact of two epidemics of pandemic influenza A(H1N1pdm09) virus in Hong Kong. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2014, Vol. 8, no. 1, pp. 1-7.

Авторы:

Ильичева Т.Н. — д.б.н., доцент, заведующая лабораторией ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Дурыманов А.Г. — старший научный сотрудник ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора, р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Иванова Е.В. — врач-вирусолог ФБУН «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области» Роспотребнадзора, г. Новосибирск, Россия

Жирнов В.А. — к.б.н., заведующий лабораторией ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной» Роспотребнадзора, г. Нижний Новгород, Россия

Authors:

Ilyicheva T.N., PhD, MD (Biology), Associate Professor, Head of Laboratory, Vector State Research Center of Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Durymanov A.G., Senior Research Associate, Vector State Research Center of Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Ivanova E.V., Virologist, Center for Hygiene and Epidemiology in Novosibirsk Region, Novosibirsk, Russian Federation

Zhirnov V.A., PhD (Biology), Head of Laboratory, I. Blokhina Nizhny Novgorod Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Епанчинцева А.В. — старший лаборант-исследователь
ФБУН «Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора,
р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Святченко С.В. — стажер-исследователь, аспирант
ФБУН «Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора,
р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Торжкова П.Ю. — старший лаборант-исследователь
ФБУН «Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора,
р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Буланович Ю.А. — старший лаборант-исследователь
ФБУН «Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора,
р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Рыжиков А.Б. — к.б.н., заведующий отделом ФБУН
«Государственный научный центр вирусологии
и биотехнологии „Вектор“» Роспотребнадзора,
р. п. Кольцово, Новосибирская обл., Россия

Epanchintseva A.V., Research Assistant, Vector State Research
Center of Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk
Region, Russian Federation

Svyatchenko S.V., Research Intern, Postgraduate Student,
Vector State Research Center of Virology and Biotechnology,
Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation

Torzhkova P. Yu., Research Assistant, Vector State Research
Center of Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk
Region, Russian Federation

Bulanovich Yu.A., Research Assistant, Vector State Research
Center of Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk
Region, Russian Federation

Ryzhikov A.B., PhD (Biology), Head of Department, Vector
State Research Center of Virology and Biotechnology, Koltsovo,
Novosibirsk Region, Russian Federation

Поступила 06.07.2019

Отправлена на доработку 19.06.2019

Принята к печати 27.09.2019

Received 06.07.2019

Revision received 19.06.2019

Accepted 27.09.2019