

# ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К ВИРУСУ ГРИППА А/CALIFORNIA/7/2009(H1N1)v У ИММУНИЗИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Черданцев А.П.<sup>1</sup>, Костинов М.П.<sup>2</sup>, Кусельман А.И.<sup>1</sup>,  
Дагиль Ю.А.<sup>2</sup>, Сависько А.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВПО Ульяновский государственный университет, г. Ульяновск

<sup>2</sup> НИИВС им. И.И. Мечникова, РАМН, Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону

**Резюме.** В слепом, плацебо-контролируемом исследовании изучали иммунологическую эффективность вакцинации против гриппа А/California/7/2009(H1N1)v у женщин на 2-м триместре физиологической беременности. I гр. – 30 беременных, которым вводилась моновалентная субъединичная вакцина «МоноГриппол плюс», II гр. – 37 беременных, получившие трехвалентную вакцину «Гриппол плюс», III гр. – 31 беременная, которым вводился плацебо-препарат, IV гр. – небеременные женщины, получившие «МоноГриппол плюс». В динамике наблюдения не выявлено отличий в клинической течи поствакцинального периода между беременными I-III групп. Отмечено, что через 1 месяц после вакцинации регистрируется достаточно высокое количество серопротективных женщин (80,0% – I гр., 75,67% – II гр., 80,64% – IV гр.) с высоким уровнем сероконверсии (46,6% – I гр., 51,35% – II гр., 53,3% – IV гр.). В динамике 9-10 месяцев после вакцинации у беременных II гр. (Гриппол плюс) достоверно снижается уровень серопротекции. В группах с моновалентной вакцинацией напряженность иммунитета имеет более устойчивые значения. Таким образом, выявлено, что отечественные субъединичные адьювантные вакцины «МоноГриппол плюс» и «Гриппол плюс» имеют высокий профиль иммунологической эффективности и клинической безопасности у беременных, что служит обоснованием для расширения показаний использования данных препаратов в практическом здравоохранении. Беременность не является фактором, ограничивающим условия формирования напряженного специфического иммунитета.

*Ключевые слова:* грипп, беременные, вакцинация.

*Cherdantsev A., Kostinov M., Kuselman A., Dagil Y., Savis'ko A.A.*

## VACCINE-CHALLENGED IMMUNE RESISTANCE TOWARD VIRUS A/CALIFORNIA/7/2009(H1N1)v IN IMMUNIZED PREGNANT WOMEN

**Abstract.** We studied immune resistance efficiency of vaccination against influenza A/California/7/2009(H1N1)v in women at second trimester of physiological pregnancy in a blind, placebo-controlled study. The first group included thirty pregnant women who were injected by univalent subunit “MonoGrippol plus” vaccine. The second group consisted of thirty-seven pregnant women immunized by trivalent “Grippol plus” vaccine. Thirty-one pregnant women (III group) received placebo treatment. Non-pregnant women (IV group) were injected with “MonoGrippol plus”. We did not find any differences in clinical features of vaccine-challenged time period in pregnant women from groups I-III. Notably, sufficient numbers of women were found to be seroprotected 1 month post-vaccination (I group, 80.0% ; II group, 75.7% ; IVgroup, 80.6% ) with high levels seroconversion

### **Адрес для переписки:**

Черданцев Александр Петрович, к.м.н., доцент  
кафедры педиатрии, ФГБОУ ВПО Ульяновский  
государственный университет  
432027, г. Ульяновск, ул. Орджоникидзе, 55-24.  
E-mail: sas@mv.ru

(I group, 46.6%; II group, 51.4%; IV group, 53.3%). Within 9-10 months after vaccination, a decreased seroprotection was revealed in II group of pregnant women. More stable specific immunity levels were detected for the groups immunized with univalent vaccine.

Hence, the local subunit adjuvant "MonoGrippol plus" and "Grippol plus" vaccines were shown to exhibit a high immune resistance efficiency profile and clinical safety, when used in pregnant women, thus presuming an extended application field for these biological drugs in public health service. State of pregnancy seems not to be a limiting condition for induction of specific immune resistance. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 6, pp 527-532)

*Keywords: influenza, pregnancy, vaccination.*

Пандемия гриппа A/California/7/2009(H1N1)v, наблюдавшаяся в 2009-2010 сезоне, была вызвана вирусом смешанного геномного происхождения с более высокими показателями заболеваемости и летальности [1]. В связи с этим, эксперты стратегической консультативной группы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по иммунизации (SAGE) отметили, что от 7% до 10% всех госпитализированных больных с тяжелыми проявлениями гриппа составляют женщины на втором или третьем триместре беременности, причем вероятность того, что им потребуются медицинский уход в палате интенсивной терапии, в десять раз выше чем обычным заболевшим [2].

ВОЗ определила беременных в группы людей с обязательной вакцинацией против гриппа. По имеющимся данным, иммунизация беременных современными инактивированными вакцинами не опасна для плода и не вызывает каких-либо нежелательных явлений у женщин, в результате чего существенно снижается материнская, эмбриональная, младенческая заболеваемость и смертность, связанных с гриппом [3, 4, 5].

В России вакцинация беременных против гриппа, и, в частности, типа А (H1N1) имеет ряд малоизученных медицинских аспектов. Имея положительный опыт использования современных отечественных субъединичных вакцин у детей и взрослых, на сегодняшний день существуют лишь единичные сообщения о клинической переносимости и иммунологической эффективности применения их у беременных [6, 7].

**Цель работы:** изучить особенности формирования поствакцинального иммунитета у беременных после введения субъединичных вакцин против гриппа A/California/7/2009(H1N1)v.

## Материал и методы

Под наблюдением в слепом, плацебо-контролируемом исследовании находилось 98 женщин во 2-м и 3-м триместрах физиологически протекающей беременности с рандомизацией на клинические группы. Из них, I гр. – 30 беременных, которым вводилась моновалентная отечественная субъединичная адьювантная вакцина «МоноГриппол плюс» (ООО ФК «Петровакс»,

Россия); II гр. – 37 беременных вакцинированных трехвалентной субъединичной адьювантной вакциной «Гриппол плюс» (того же производителя); III гр. – 31 беременная, получившие препарат-плацебо (стерильный, ампулированный, апиrogenный, 0,9% раствор натрия хлорида «ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалз», Бельгия). В качестве контроля наблюдали за группой небеременных женщин (n = 31), которым вводилась моновалентная субъединичная адьювантная вакцина «МоноГриппол плюс» – IV гр. Препараты применяли однократно, в верхнюю треть плеча, внутримышечно, в дозе 0,5 мл. Средний возраст женщин во всех группах наблюдения был сопоставимым, и равнялся в среднем  $24,5 \pm 4,8$  лет.

Перед вакцинацией по специальным картам проводился анализ преморбидного фона, в котором отражалась предшествовавшая и текущая фоновая заболеваемость женщин. Вакцинация беременных проводилась в соответствии с этическими нормами и рекомендациями ВОЗ и Минздрава России [8, 9].

Особенностью вакцин «МоноГриппол плюс» и «Гриппол плюс» является технология получения протективных антигенов (Н и N) из очищенного вируса гриппа, связанных с водорастворимым высокомолекулярным иммуноадьювантом Полиоксидонием. Благодаря этому удалось снизить содержание Н-антигенов вирусов гриппа в 3 раза (до 5 мкг), по отношению к аналогичным вакцинам зарубежного производства, что уменьшает потенциально возможные риски развития нежелательных реакций. Антигенный состав используемых препаратов соответствует рекомендациям ВОЗ и ЕС для сезонной и пандемической вакцины. Моновалентная вакцина содержит очищенные антигены только против высокопатогенного пандемического вируса типа A/California/7/2009(H1N1)v. В составе трехвалентных препаратов дополнительно присутствуют очищенные поверхностные антигены вирусов гриппа еще двух типов – А (H3N2) и В.

Оценку гуморального иммунитета в поствакцинальном периоде осуществляли по динамике нарастания титров гемагглютинин-ингибирующих антител (ГИАТ) к антигенам вируса гриппа

А реакцией торможения гемагглютинации по общепринятой методике. Забор крови у женщин для исследований осуществляли перед введением вакцины, а также через 30, 90 дней после вакцинации, в раннем послеродовом периоде и через 3 месяца после рождения ребенка.

Так как в настоящее время не существует специфических критериев иммуногенности вакцины для беременных и пациентов высокого риска развития тяжелых форм гриппозной инфекции, в качестве эталона ориентировались на критерии эффективности для стандартного взрослого человека, установленные Комитетом по Патентам медицинских продуктов (Committee for Proprietary Medicinal Products [CPMP]):

1) уровень серопротекции – процент привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител составляет более 1:40 к 21 дню после проведения вакцинации (должен быть более 70%).

2) уровень сероконверсии или иммунологическая активность вакцины – относительное число привитых, у которых титр ГИАТ повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем среди всех иммунопротективных людей (должен быть более 40%)

3) фактор сероконверсии или средний геометрический прирост – повышение средних геометрических титров ГИАТ на 21 день по сравнению с исходным уровнем, выражающийся в кратности увеличения (должен быть более 2,5).

Вакцина считается достаточно иммуногенной и эффективной, если она удовлетворяет, по крайней мере, одному из трех критериев.

Женщин, у которых титр ГИАТ был более 1:20 но менее 1:40 относили к категории серопозитив-

ных (отвечающих на вакцину с низким уровнем формирования специфического иммунитета).

Анализ полученных данных проводили методами описательной статистики с предварительной обработкой выбросов правилом Томпсона. Достоверность различий количественных показателей полученных данных вычислялась с помощью непараметрического критерия Вилкоксона для несвязанных выборок (W). Использован пакет статистических программ AtteStat10. Фактор сероконверсии определяли вычислением логарифма средней геометрической группы данных (Microsoft Excel 2003).

## Результаты

Анализ преморбидного фона беременных показал, что среди наблюдаемых регистрируется достаточно высокий уровень гипохромной анемии, активных форм хронических урогенитальных инфекций (ХУГИ), подтвержденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), патологии щитовидной железы, вегетативной дисфункции (табл. 1). Следовательно, у беременных разных групп наблюдения перед вакцинацией отмечался сопоставимый уровень состояния здоровья. Из социальных факторов следует отметить, что в сравниваемых группах все рассматриваемые беременности были желаемыми, при этом у 19 (63,3%) женщин I гр., 28 (75,7%) – II гр. и 23 (74,2%) – III гр. – планируемыми.

Согласно данным дневников самонаблюдения, на протяжении 30 дней после вакцинации 16 (53,33%) беременных в I гр., 15 (40,54%) – во II гр., 20 (64,51%) – в III гр. (плацебо) и 12 (38,7%) – в IV гр. жаловались на общее недомогание, слабость, тошноту ( $p < 0,05$  между группами I и IV; III и IV). Однако связать эти явления с особенно-

ТАБЛИЦА 1. СТРУКТУРА ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИИ БЕРЕМЕННЫХ, ПОЛУЧИВШИХ ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ ГРИППА\*

|                               | Группа I<br>(беременные)<br>МоноГриппол плюс<br>(n = 30) |         | Группа II<br>(беременные)<br>Гриппол плюс<br>(n = 37) |          | Группа III<br>(беременные)<br>Плацебо<br>(n = 31) |          |
|-------------------------------|--|---------|---|----------|---|----------|
|                               | абс.   | %       | абс.  | %        | абс.  | %        |
| Анемии беременных             | 14   | (46,6%) | 19  | (51,35%) | 13  | (41,93%) |
| ХУГИ                          | 12   | (40,0%) | 13  | (43,24%) | 12  | (38,7%)  |
| Патология щитовидной железы   | 11   | (36,6%) | 9   | (24,32%) | 11  | (35,48%) |
| Синдром вегетативной дистонии | 6  | (20,0%) | 9   | (24,32%) | 10  | (32,25%) |
| Угроза невынашивания          | 12   | (40,0%) | 12  | (32,43%) | 13  | (41,93%) |

Примечание. \* –  $p > 0,05$  между группами сравнения.

стями вакцинального процесса не представляется возможным, поскольку идентичные жалобы с такой же частотой наблюдались и в группе плацебо. Отличия в частоте регистрируемых жалоб между беременными и небеременными женщинами характеризуют особенности общего самочувствия этих категорий наблюдаемых. Ни в одной группе сравнения не зарегистрированы выраженные местные и общие поствакцинальные реакции.

Анализ исходного уровня антител к гриппу показал, что примерно с равной частотой во всех группах наблюдения ( $p < 0,05$ ) определяются люди, имеющие достаточно высокий титр ГИАТ ( $> 1:40$ ), что является следствием перенесенного в ближайшем прошлом гриппа A/California/7/2009(H1N1)v (табл. 2). По-видимому, данная инфекция протекала в легкой клинической форме, и до периода наступления беременности, поскольку анамнестически женщины не акцентировали свое внимание на значительном расстройстве в состоянии здоровья в течение ближайшего года.

Наблюдение за женщинами с определением титров ГИАТ через 30 дней после вакцинации выявило, что в I гр., получивших моновалентный препарат «МоноГриппол плюс», 27 (90,0%) беременных были серопозитивными, в тоже время следует отметить, что число серопротективных было несколько меньше – 24 (80,0%). Во II гр. беременных, которым вводился трехвалентный препарат «Гриппол плюс», серопозитивных было

32 (86,48%) и серопротективных – 28 (78,67%). В IV гр. наблюдения, среди небеременных женщин, получивших вакцину «МоноГриппол плюс» регистрировалось 28 (90,32%) серопозитивных и 25 (80,64%) – серопротективных. Различия в уровне ГИАТ и количество выявленных серопозитивных и серонегативных женщин характеризует индивидуальные особенности в формировании поствакцинального иммунитета.

Через 3 месяца количество серопротективных женщин в группах наблюдения существенно не изменяется (73,33% – I гр., 67,56% – II гр., 74,19% – III гр.), хотя и незначительно снижается ( $p < 0,05$ ). Подобная тенденция также прослеживается на 2-3 сутки после родов (через 5-6 месяцев после вакцинации). При последующем наблюдении, наибольшее снижение титров ГИАТ нами зарегистрировано во II гр. через 9-10 месяцев после вакцинации, т.е. через 3 мес. после родов: 48,64% серопротективных женщин против 78,67% беременных на 1 месяце после вакцинации ( $p = 0,04$ ). Уровень защитных антител в II гр. имел различия в сравнении с I и IV гр. ( $p < 0,05$ ). Очевидно, что женщины, вне зависимости от физического состояния (беременные и небеременные), вакцинированные против гриппа A/California/7/2009(H1N1)v моновалентным препаратом имеют более стабильный и продолжительный протективный иммунитет, чем в случае вакцинации «Гриппол плюс».

**ТАБЛИЦА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА НАПРЯЖЕННОСТИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННЫХ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ГРИППА А СУБЪЕДИНИЧНЫМИ ВАКЦИНАМИ**

| Защитный уровень ГИАТ $\geq 1:40$ |  | Группа I<br>(беременные)<br>МоноГриппол плюс<br>(n = 30) |          | Группа II<br>(беременные)<br>Гриппол плюс<br>(n = 37) |                  | Группа IV<br>(небеременные<br>женщины)<br>МоноГриппол плюс<br>(n = 31) |          |
|-----------------------------------|--|--|----------|---|------------------|--|----------|
|                                   |  | абс.   | %        | абс.  | %                | абс.   | %        |
| Уровень серопротекции             | исходный   | 6  | (20,0%)  | 9   | (24,32%)         | 8  | (25,8%)  |
|                                   | через 1 месяц<br>после вакцинации                                  | 24   | (80,0%)  | 28  | (75,67%)         | 25   | (80,64%) |
|                                   | через 3 месяца<br>после вакцинации                                 | 22   | (73,33%) | 25  | (67,56%)         | 23   | (74,19%) |
|                                   | 2-3 сутки после<br>родов<br>(5-6 мес. после вак-<br>цинации)       | 21   | (70,0%)  | 23  | (62,16%)         | 21   | (67,74)  |
|                                   | через 3 месяца по-<br>сле родов<br>(9-10 мес. после<br>вакцинации) | 18   | (60,0%)  | 18  | (48,64%)<br>*/** | 20   | (64,51%) |
| Уровень сероконверсии             |  | 14   | (46,66%) | 19  | (51,35%)         | 16   | (53,61%) |
| Фактор сероконверсии              |  | 8,0  |          | 6,15  |                  | 7,02   |          |

**Примечание.** \*  $p = 0,05$  (по отношению к группам I и IV); \*\*  $p = 0,04$  (по отношению к значениям «через 1 месяц» внутри группы).

Для оценки интенсивности формирования напряженного иммунитета учитывали уровень и фактор сероконверсии. Примечательно, что во всех 3-х группах наблюдения эти показатели имели достаточно выраженные значения: 46,66% – I гр., 51,35% – II гр. и 53,3% – III гр. ( $p < 0,05$  между всеми группами). Нет достоверных различий между группами и в сравнении фактора сероконверсии, отражающего скорость прироста ГИАТ в течение 1 месяца после вакцинации (табл. 2).

## Обсуждение

Введение вакцин с различной валентностью против гриппа A/California/7/2009(H1N1)v беременным и небеременным женщинам практически у всех сопровождалось синтезом на высоком уровне гемагглютинин-ингибирующих антител.

Серонегативными в I гр. («МоноГриппол плюс», беременные) остается 10%, в II гр. («Гриппол плюс», беременные) – 13,52% и в III гр. («МоноГриппол плюс», небеременные) – 9,82% наблюдаемых женщин ( $p > 0,05$ ), следовательно, наличие беременности не оказывает негативного влияния на формирование поствакцинального иммунитета. В динамике наблюдения за вакцинированными женщинами во всех группах выявлено сопоставимое нарастание титров ГИАТ на первом месяце после вакцинации с достаточно высоким уровнем серопротекции (80% – I гр., 78,67% – II гр., 80,64% – III гр.), удовлетворяющим требованиям критериев СРМР (показатель должен быть не менее 70%). В последующем, через 9-10 месяцев после вакцинации регистрируется постепенное уменьшение иммунной прослойки среди женщин, получивших во время беременности трехвалентный препарат «Гриппол плюс». В аналогичные сроки наблюдения, в группах, где беременные и небеременные женщины получили моновалентную вакцину, уровень серопротекции был достоверно выше. Возможно, это связано с особенностями вакцинного препарата, где в условиях моновалентного антигенного состава имеются некоторые отличия по содержанию иммуноадьюванта.

Интенсивность формирования напряженного иммунитета (уровень сероконверсии) одинаково выражена после вакцинации моно- и трехвалентными препаратами как у беременных, так и у небеременных женщин (46,66% – I гр., 51,35% – II гр., 53,3% – III гр.), что характеризует достаточную активность вакцин в быстром формировании напряженного иммунитета, и соответствует требованиям СРМР (показатель должен быть не менее 40%).

## Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что вакцинация беременных против гриппа A/California/7/2009(H1N1)v современными отечественными субъединичными препаратами существенно не влияет на общее самочувствие женщин и не способствует формированию необычных поствакцинальных реакций. Уровень серопротекции и показатели сероконверсии в ближайшие месяцы после вакцинации имеют достаточно высокие и сопоставимые значения в группах беременных и небеременных женщин, и существенно не зависят от валентности используемых вакцин. Беременность не является фактором, ограничивающим условия формирования напряженного специфического иммунитета.

В целом, результаты исследований показывают, что отечественные субъединичные адьювантные вакцины «МоноГриппол плюс» и «Гриппол плюс» имеют высокий профиль иммунологической эффективности и клинической безопасности у беременных, и полностью отвечают критериям СРМР, что служит обоснованием для расширения показаний использования данных препаратов в практическом здравоохранении.

## Список литературы

1. Киселев О.И., Ершов Ф.И., Быков А.Т., Покровский В.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения / НИИ гриппа СЗО РАМН. – СПб., 2010. – 97 с.
2. Противогриппозная вакцинация женщин во время беременности. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.who.int/vaccine\\_safety/topics/influenza/pregnancy/ru/index.html](http://www.who.int/vaccine_safety/topics/influenza/pregnancy/ru/index.html)
3. Englund J.A. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience // *Vaccine*. – 2003. – Vol. 21. – P. 3460-3464.
4. Influenza vaccines, WHO Position Paper, *Weekly Epidemiological Record*. – 2005. – Vol. 80, N 33. – P. 277-288. – Режим доступа: <http://www.who.int/entity/wer/2005/wer8033.pdf>
5. Zaman K., M.B., B.S., Ph.D., Eliza Roy, M.B., B.S., D.C.H., Shams E. Arifeen, M.B., B.S., Dr.P.H., Mahbubur Rahman, M.B., B.S., Ph.D., Rubhana Raqib, Ph.D., Emily Wilson, M.H.S., Saad B. Omer, M.B., B.S., Ph.D., Nigar S. Shahid, M.B., B.S., M.P.H., Robert F. Breiman, M.D., and Mark C. Steinhoff, M.D. / Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants // *New England J. of Medicine*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1555-1564.

6. Костинов М.П., Черданцев А.П., Сависько А.А., Тарбаева Д.А., Соловьева И.Л. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 6. – С. 38-42.

7. Черданцев А.П., Кусельман А.И., Синицына М.Н., Шалягина М.Е., Костинов М.П., Тарбаева Д.А. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных // Медицинский альманах. – 2011. – № 4 (17). – С. 120-122.

8. Рекомендации по организации и проведению вакцинации беременных и родильниц про-

тив гриппа А (H1N1) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.minzdravsoc.ru/docs/mzsr/letters/161>

9. Ботина А.В., Медведева Т.Г., Незнанов Н.Г. Этические аспекты проведения медицинских исследований на женщинах репродуктивного возраста // Качественная клиническая практика. – 2003. – № 3. – С. 43-46.

*поступила в редакцию 23.03.2012*

*отправлена на доработку 23.04.2012*

*принята к печати 02.05.2012*