

М.П. Костинов^{1,2}, М.А. Квасова³, А.А. Тарасова³, Е.М. Козлова³, Е.Г. Новопольцева³

ВЛИЯНИЕ COVID-19 НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ И ОЦЕНКА ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ SARS-CoV-2 У БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва,

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) МЗ РФ, г. Москва,

³ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, г. Нижний Новгород, РФ



Цель обзора: обсудить имеющуюся информацию о вакцинации беременных и кормящих женщин против COVID-19. Беременные с инфекцией SARS-CoV-2 подвержены высокому риску развития тяжелой формы COVID-19 и неблагоприятных исходов из-за увеличения частоты преждевременных родов, кесарева сечения и госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии. Сопутствующие хронические заболевания увеличивают количество осложнений у матери и плода. С учетом пассивной иммунизации новорожденного путем трансплацентарного перехода материнских защитных антител в кровотоки плода и новорожденного и затем через грудное молоко роль вакцинации у беременных и кормящих возрастает. После индивидуальной оценки риска и пользы вакцина против COVID-19 должна быть рекомендована беременным и кормящим женщинам.

Ключевые слова: COVID-19, беременные, кормящие женщины, новорожденный, вакцинация.

Цит.: М.П. Костинов, М.А. Квасова, А.А. Тарасова, Е.М. Козлова, Е.Г. Новопольцева. Влияние COVID-19 на исход беременности и оценка вакцинопрофилактики SARS-CoV-2 у беременных и кормящих женщин. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2022; 101 (1): 128–134.

М.П. Kostinov^{1,2}, М.А. Kvasova³, А.А. Tarasova³, Е.М. Kozlova³, Е.Г. Novopoltseva³

IMPACT OF COVID-19 ON PREGNANCY OUTCOME AND EVALUATION OF SARS-CoV-2 VACCINATION IN PREGNANT AND BREASTFEEDING WOMEN

¹Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, ²Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Aim of the study: to discuss available information on vaccination of pregnant and breastfeeding women against COVID-19. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at high risk of developing severe COVID-19 and adverse outcomes due to increased rates of preterm birth, caesarean section, and neonatal admissions to the intensive care unit. Concomitant chronic diseases increase the number of maternal and fetal complications. Taking into account the passive immunization of the newborn by transplacental transfer of maternal protective antibodies into the fetus and newborn blood circulation and then through breast milk, the role of vaccination in pregnant and breastfeeding women increases. **Conclusions:** after an individual risk-benefit assessment, COVID-19 vaccine should be recommended for pregnant and breastfeeding women.

Keywords: COVID-19, pregnant women, breastfeeding women, newborn, vaccination.

For citation: M.P. Kostinov, M.A. Kvasova, A.A. Tarasova, E.M. Kozlova, E.G. Novopoltseva. Impact of COVID-19 on pregnancy outcome and evaluation of SARS-CoV-2 vaccination in pregnant and breastfeeding women. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2022; 101 (1): 128–134.

Контактная информация:

Квасова Мария Александровна – к.м.н., доц.
каф. факультетской и поликлинической педиатрии
Приволжского исследовательского медицинского
университета

Адрес: Россия, 603005, г. Нижний Новгород,

пл. Минина и Пожарского, 10/1

Тел.: (831) 422-20-00

mail.ru.77@mail.ru

Статья поступила 1.11.21

Принята к печати 24.01.22

Contact Information:

Kvasova Maria Aleksandrovna – Cand. Sc. Med,
Department of Faculty and Outpatient Pediatrics,
Privolzhsky Research Medical University

Address: 10/1, Minin and Pozharsky pl.,

Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Phone: (831) 422-20-00

mail.ru.77@mail.ru

Received on Nov. 1, 2021

Submitted for publication on Jan. 24, 2022

Респираторные инфекции вне зависимости от их природы при беременности оказывают существенное влияние на ее течение, развитие плода и, не исключено, – в последующем на здоровье детей. Пандемический вирус SARS-CoV-2 является очередным патогеном с неуточненным источником возникновения, непредсказуемой цикличностью и исходом инфицирования и охватывает различные возрастные группы населения, среди которых беременные и кормящие женщины. Этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия COVID-19 не всегда успешна, а вакцинопрофилактика еще не нашла широкого применения на практике, особенно в период беременности и после рождения детей [1–3]. Тем не менее пандемическая ситуация диктует необходимость защиты всех слоев населения, среди которых и беременные, и кормящие грудью. База литературных источников все больше пополняется данными, актуализируя вопросы иммунопрофилактики данных когорт как вакцинами против других инфекций, так и против COVID-19 [4–6].

Вероятность заражения вирусом SARS-CoV-2 у беременных женщин не выше, чем у населения в целом, и у большинства (до 86%) из них, инфицированных вирусом, симптомы отсутствуют [7, 8]. Бессимптомный COVID-19 во время беременности кажется обычным явлением, хотя его клиническое значение не совсем ясно.

Однако согласно результатам исследований вероятность развития тяжелой формы COVID-19 у инфицированных беременных выше по сравнению с небеременными женщинами того же возраста. Так, частота госпитализаций при SARS-CoV-2 среди беременных была в 3,5 раза выше, чем среди женщин 20–39 лет с подтвержденным SARS-CoV-2 в штате Вашингтон – 10,0% [24 из 240] против 2,8% [985 из 34 902]; ОР 3,5; 95% ДИ 2,3–5,3 [9]. Кроме того, тяжелые формы COVID-19 и риск серьезных исходов заболевания гораздо выше среди женщин в возрасте 35 лет и старше, работающих в здравоохранении и других общественных сферах, или беременных с сопутствующей патологией. Неблагоприятно сказываются на исходе инфекции COVID-19 избыточный вес и ожирение, неконтролируемая гипертензия и диабет, заболевания почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Факторы риска COVID-19 (возраст, ожирение, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания) связаны с дисфункцией эндотелиальных клеток и аналогичны таковым при инфицировании вирусом гриппа [10, 11]. Беременные с сахарным диабетом 1-го или 2-го типа или гестационным диабетом имеют высокий риск осложненного течения инфекции SARS-CoV-2. При этом недостаточный контроль гликемии и ожирение еще больше увеличивают материнский риск. Кроме того, во время беременности физиологичным является состояние повышенной свертываемости, а учитывая, что и COVID-19, и метаболический

синдром также связаны с наличием гиперкоагуляции, риск тромбоемболии у беременной с ожирением и диабетом многократно возрастает [12].

Дельта-вариант вируса SARS-CoV-2, по-видимому, связан с более тяжелым заболеванием: женщины с симптомами, поступившие в больницу с альфа-вариантом, нуждались в госпитализации в одном из 10 случаев, тогда как это соотношение составляло 1:7 для беременных с дельта-вариантом [13].

Вертикальная передача вируса SARS-CoV-2 от матери к плоду отвергается или встречается крайне редко. Плацента обычно служит эффективным барьером, предотвращающим распространение инфекции от матери к плоду (вертикальная передача). Однако при патологическом течении беременности, после ее прерывания на ранних сроках SARS-CoV-2 был высокоэкспрессирован в биоптатах плаценты и пуповины [14]. Особенности поражения плаценты при COVID-19 – инфильтрация плаценты и развитие тромботических нарушений – могут привести к фетоплацентарной недостаточности, что способно негативно отразиться на физиологическом развитии плода и привести к задержке внутриутробного развития и рождению детей, малых к сроку гестации.

Внутриутробное заражение также редко, возможно, из-за снижения экспрессии в плаценте рецептора ACE2, необходимого для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [15, 16]. Однако единичные случаи вертикальной передачи инфекции описаны. У недоношенного ребенка (рожденного путем экстренного кесарева сечения на сроке 35 нед. гестации от матери с положительным результатом ПЦР на SARS-CoV-2 в крови, а также в мазках из носоглотки и влагалища), через 1 ч жизни, а на 3-й и 18-й день жизни назофарингеальные мазки были SARS-CoV-2 положительными. На 3-й день жизни у новорожденного внезапно появились неврологические симптомы, трудности при кормлении. Новорожденный не получал противовирусные препараты, постепенно выздоровел и был выписан из больницы через 18 дней [17].

Согласно имеющимся данным риск вертикальной передачи в целом составляет примерно 2–3% при минимальной вероятности развития инфекции у новорожденного. С этими наблюдениями согласуются факты о том, что SARS-CoV-2 обычно не обнаруживается в амниотической жидкости, пуповинной крови или образцах носоглотки новорожденных от инфицированных SARS-CoV-2 матерей [18].

Есть доказательства трансплацентарной передачи антител против COVID-19 после материнской инфекции. В нескольких исследованиях продемонстрировано наличие в образцах пуповинной крови IgG, это позволяет предположить, что пассивный иммунитет может передаваться новорожденному [19]. Сообщается, что уровни IgG в пуповинной крови выше при более

длительных интервалах между инфицированием матери и родами. Продолжительность присутствия антител IgG и действительно ли это вызывает пассивный иммунитет, требует уточнения. Так, например, для вируса кори доказано, что наличие патологии беременности может отразиться на функциональных, протективных свойствах антител к данному вирусу [20–22].

Беременные, инфицированные SARS-CoV-2, могут подвергаться повышенному риску осложнений в III триместре по сравнению с более ранними сроками беременности. Вероятность госпитализации в отделение интенсивной терапии (отношение шансов 2,13 (1,53–2,95; $I^2=71,2\%$), вентиляция легких (2,59, 2,28–2,94; $I^2=0\%$) и потребность в экстракорпоральной мембранной оксигенации (2,02, 1,22–3,34; $I^2=0\%$) были выше у беременных женщин по сравнению с небеременными. Также COVID-19 во время беременности связан с повышенной вероятностью преждевременных родов (<37 нед. гестации), что объясняется условиями снижения оксигенации крови матери. По результатам систематического обзора риск преждевременных родов у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, оценивается примерно в 17% (по сравнению с риском около 10% в популяции в целом, по данным ВОЗ до пандемии COVID-19). Большинство (94%) из этих преждевременных родов были по медицинским показаниям в связи с дыхательной недостаточностью у матери, гипоксией плода [23].

Показатель преждевременных родов у женщин с симптомами COVID-19 в 2–3 раза выше фонового показателя, при этом частота преждевременных родов путем кесарева сечения по медицинским показаниям высока [24]. Обобщен опыт работы родильного дома в составе инфекционного госпиталя на базе ГБУЗ «ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ» в условиях пандемии COVID-19 с 27 марта 2020 г. по 18 января 2021 г. Из 716 рожениц операцию кесарева сечения в качестве родоразрешения применяли у 293 (41%) пациенток. До пандемии доля кесарева сечения в роддомах г. Москвы составляла 25–30%. Операцию кесарева сечения проводили в случае инфекции, вызванной SARS-CoV-2, по медицинским показаниям со стороны матери: прогрессирующая дыхательная недостаточность – у 54 (18,4%) пациенток, со стороны плода – дистресс/асфиксия в родах – у 82 (28%) пациенток [25].

Процент преждевременных родов был значительно выше среди женщин с тяжелым или крайне тяжелым (критическим) течением COVID-19 при родах, чем среди выздоровевших от новой коронавирусной инфекции (45,4% тяжелой или против 5,2% COVID-19 легкой степени и 9,0% выздоровевших, $p<0,001$) и родов из-за COVID-19 (63,6% тяжелого или критического COVID-19 против 2,6% COVID-19 легкой степени и 0% выздоровевших, $p<0,001$). Новорожденные от матерей с тяжелым или критическим COVID-19 с достоверно большей вероятностью

имели низкую массу тела при рождении (<2500 г), что составило 27% против 2,6% и 3% среди новорожденных от матерей с легким течением и выздоровлением от COVID-19 на момент родов соответственно ($p=0,001$) и с большей вероятностью госпитализировались в отделение интенсивной терапии по показаниям для ребенка [9].

Несмотря на то что мертворождение – крайне редкое событие, в недавно опубликованных исследованиях и систематических обзорах сообщалось о повышенном риске мертворождения, связанного с инфекцией COVID-19 у матери [26].

Учитывая неблагоприятные исходы у беременных, инфицированных SARS-CoV-2, мировое сообщество склоняется к применению профилактических мероприятий, в том числе вакцинации. Принимая во внимание, что в настоящее время на практике внедрены только убитые вакцины, их использование в период беременности теоретически было обосновано. По данным Королевского Колледжа акушеров и гинекологов, к августу 2021 г. более 200 000 женщин в Великобритании и США получили вакцину от COVID-19 во время беременности без развития необычных серьезных явлений в поствакцинальном периоде [26].

Первоначально беременные женщины были исключены из крупных рандомизированных контролируемых испытаний вакцин против COVID-19. Поэтому на настоящее время недостаточно информации о безопасности и эффективности этих вакцин во время беременности. Однако исходя из того, что уже известно об одобренных вакцинах, особых причин для беспокойства нет. Ни в одной из разрешенных на сегодняшний день вакцин против COVID-19 не использованы живые вирусы, которые с большей вероятностью могут быть опасны во время беременности [27].

Центр по контролю и профилактике заболеваний США продолжает набор подходящих участников (V-save – безопасный регистр беременных, вакцинированных против SARS-CoV-2) и анализирует данные, чтобы лучше понять, как вакцинация от COVID-19 влияет на беременных. Изучается потенциальный риск для матери и плода/новорожденного [28]. По состоянию на конец октября 2021 г. почти 170 тыс. участниц V-save указали, что были беременны на момент вакцинации от COVID-19. По мере того как CDC узнает больше о развитии возможных нежелательных явлений вакцинации во время беременности, данные будут представлены на заседаниях Консультативного комитета по практике иммунизации (ACIP), которые открыты для общественности, а также в опубликованных отчетах.

Согласно данным небольших исследований вакцины на основе мРНК COVID-19 иммуногенны для беременных, происходит передача антител через пуповинную кровь и грудное молоко, таким образом, вакцины могут обеспечить краткосрочную защиту новорожденных и матери.

Так, в ходе вакцинации 131 женщины (84 беременных, 31 кормящая и 16 небеременных) в эквивалентных количествах получили мРНК вакцины Pfizer/BioNTech (Майнц, Германия) и Moderna (Кембридж, Массачусетс) [29]. Частота развития нежелательных явлений между группами участниц после вакцинации была сопоставимой. Среди местных реакций чаще отмечалась болезненность в месте инъекции с частотой 12 (75%) у небеременных, 73 (88%) у беременных и 20 (67%) у кормящих. Частота остальных симптомов после первой дозы во всех трех группах была низкой. Среди общих реакций о лихорадке или ознобе, связанных с вакцинацией против COVID-19, сообщили 32% беременных после второй дозы, 43% кормящих и 50% небеременных. Легкие системные побочные эффекты – утомляемость, головная боль или миалгия – были кратковременны (нескольких дней). Здесь следует отметить, что нельзя исключить возможность возникновения ложных реакций, связанных с психоэмоциональным статусом беременных и опосредованных страхом проведения вакцинации наблюдаемых, например как после введения противогриппозных вакцин [30, 31]. Никаких различий в переносимости прививок между группами не отмечено. Титры антител, индуцированных вакциной, были эквивалентны у беременных и кормящих по сравнению с небеременными (4,77–5,98, $p=0,24$). Кроме того, поствакцинальные уровни антител сравнивали с соответствующими значениями у беременных женщин через 4–12 нед. после естественной инфекции ($n=37$). Регистрируемые значения уровней антител, полученных в ходе вакцинации, были значительно выше, чем постинфекционные антитела к SARS-CoV-2, перенесенного во время беременности ($p<0,0001$). Поствакцинальные антитела присутствовали во всех образцах пуповинной крови и грудного молока. Вторая доза вакцины увеличивала уровень специфического IgG в грудном молоке одновременно с повышением в материнской сыворотке (3,44–3,50, $p=0,002$) [29].

Недавно опубликованные данные демонстрируют, что вакцинация против коронавируса COVID-19 во время беременности безопасна и эффективна. С 14 декабря 2020 г. по 28 февраля 2021 г. была вакцинирована 35 691 беременная на разных сроках, начиная с прегравидарного периода. При изучении частоты местных и системных реакций после вакцинации мРНК COVID-19 (вакцина Pfizer/BioNTech или Moderna Vaccine) у беременных наиболее часто отмечались боли в месте инъекции (84% и 92,8%), утомляемость (26,6% и 33%), головная боль (16,5% и 19,9%) и миалгии (8,8% и 14,6%). Указанные реакции наблюдались чаще после введения второй дозы для обеих вакцин (соответственно 91,9%, 71,5%, 55,4% и 51,4%). Повышение температуры тела до 38° С или выше было отмечено менее чем у 1% участниц в первый день после введения первой дозы и

8,0% после второй дозы для обеих вакцин. Все реакции были кратковременны и сопоставимы с населением в целом после вакцинации против COVID-19. Среди 3958 участниц V-save – безопасного регистра беременных, вакцинированных против SARS-CoV-2, завершавшую беременность имели 827 женщин, из которых 115 (13,9%) закончились выкидышами на сроке до 13 нед. беременности и 712 (86,1%) появлением живорожденных детей (в основном среди участниц, вакцинированных в III триместре). Неблагоприятные исходы для новорожденных включали преждевременные роды (9,4%), рождение детей, малых для гестационного возраста (3,2%), врожденные аномалии развития (2,2%); о неонатальных смертях не сообщалось. Ни одна из матерей, чьи дети родились с врожденными аномалиями, не была вакцинирована от COVID-19 ни в I триместре, ни в прегравидарный период. Указанные неблагоприятные исходы среди вакцинированных беременных напрямую не сопоставимы, но в целом аналогичны данным о заболеваемости среди беременных, выявляемых до пандемии COVID-19 [28, 32]. В целом риск повреждения плода невозможно точно определить, пока не будут завершены крупномасштабные исследования вакцинации беременных.

В израильском ретроспективном когортном исследовании по использованию у беременных женщин вакцины на основе матричной РНК (мРНК) BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) по сравнению с отсутствием вакцинации был выявлен значительно более низкий риск заражения SARS-CoV-2. В течение 28 дней и более после вакцинации наблюдалось статистически значимое снижение риска среди вакцинированных беременных по сравнению с невакцинированной группой ($aHR=0,22$; 95% ДИ 0,11–0,43, $p<0,001$), что соответствовало оценке эффективности вакцины в 78% [33].

В другом исследовании с участием 103 женщин, получивших мРНК COVID-19 вакцину, 30 из которых были беременными и 16 из которых кормили грудью и 57 небеременных, среди всех групп была продемонстрирована иммуногенность вакцины. После вакцинации значительно увеличился уровень связывающих антител, нейтрализующих антител, а также были зарегистрированы ответы Т-лимфоцитов CD4+ и CD8+ [34]. По результатам исследования доказано наличие нейтрализующих антител как в пуповинной крови, так и в грудном молоке, что может быть свидетельством защиты новорожденных вакцинацией матери.

Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации рекомендует беременным женщинам вакцинироваться от COVID-19, если преимущества вакцинации перевешивают потенциальные риски, если профессиональная деятельность беременной связана с неизбежно высоким риском заражения, а также беременным с сопутствующими заболеваниями,

которые помещают их в группу высокого риска тяжелого течения COVID-19 [27].

По материалам Центра по контролю и профилактике заболеваний США [28], вакцинация доступными и одобренными в настоящее время вакцинами (BioNTech и Moderna COVID-19 vaccines) во время беременности рекомендуется при наличии одного и более критерия: женщины в возрасте ≥ 35 лет, многоплодная беременность, рак, хроническая гипертензия, хроническое заболевание почек, хроническое обструктивное заболевание легких, сердечные заболевания (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца или кардиомиопатии), состояние иммуносупрессии после трансплантации органов, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Грейвса, псориаз или псориатический артрит, болезнь Аддисона), ожирение (индекс массы тела 30 кг/м^2 и выше), серповидноклеточная анемия, курение (текущее или в анамнезе), сахарный диабет 1-го или 2-го типа. Противопоказаниями являются тяжелая аллергическая реакция (например, анафилаксия) после предыдущей дозы вакцины мРНК COVID-19 или любого из ее компонентов, немедленная аллергическая реакция любой степени тяжести на предыдущую дозу мРНК вакцины COVID-19 или любого из ее компонентов, включая полиэтилен гликоль или полисорбат.

Королевский Колледж акушерства и гинекологии в Великобритании настоятельно рекомендует вакцинацию против COVID-19 беременных как приоритетной группы. Ее следует предлагать беременным женщинам наряду с остальным населением в зависимости от возраста и клинического риска. Нет никаких доказательств того, что вакцины COVID-19 влияют на фертильность. Женщины, планирующие беременность или лечение бесплодия, могут получить вакцину от COVID-19, и им не нужно откладывать зачатие. Рутинное тестирование на беременность перед вакцинацией от COVID-19 не рекомендуется [26, 35]. Согласно данным о безопасности вакцинации мРНК вакцин (Moderna или Pfizer/BioNTech) во время беременности не выявлено каких-либо проблем у женщин, получивших вакцину против COVID-19 незадолго до и во время беременности, как на ранних, так и на поздних сроках, и у их новорожденных детей [32, 35]. Поэтому за рубежом вакцинация против SARS-CoV-2 рекомендуется беременным без уточнения срока беременности и во время кормления грудью [27, 29, 35].

В России конкретных рекомендаций по срокам проведения вакцинации в действующих инструкциях вакцины «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак») не приведено [36]. По мнению акушеров и репродуктологов, оптимален для вакцинации от COVID-19 срок беременности после 22 нед., в частности, об этом заявил глав-

ный внештатный специалист по акушерству Минздрава России Р. Шмаков (опубликовано на официальном сайте Минздрава РФ <https://minzdrav.gov.ru/news/2021/12/02>).

Грудное вскармливание и вакцинация

Рекомендации по вакцинации против COVID-19 в период лактации ограничены тем, что из испытания этих вакцин были исключены кормящие женщины. Поэтому отсутствуют клинические данные о безопасности вакцины для матерей, кормящих грудью. Биологическая вероятность того, что вакцина причинит вред, крайне мала. Липидные наночастицы мРНК вакцины попадают в мышечные клетки и поглощаются ими. Во время лактации маловероятно, что липид вакцины попадет в кровоток, достигнет ткани груди или мРНК перейдет в молоко. Даже если мРНК присутствует в молоке, ожидается, что она усвоится ребенком и вряд ли окажет какое-либо биологическое воздействие. Вероятный риск для ребенка невелик, но биологическая польза очевидна. Антитела и Т-клетки, стимулированные вакциной, пассивно попадая в молоко, могут защитить ребенка от заражения SARS-CoV-2 [37]. Поэтому кормящим матерям не следует прекращать грудное вскармливание, чтобы сделать прививку от COVID-19. Это отражено и в рекомендациях Королевского колледжа акушерства и гинекологии, где указано, что кормящие женщины могут получить вакцину от COVID-19, не прекращая грудного вскармливания [26].

В небольшом исследовании кормящих женщин, которые получили мРНК-вакцину (Moderna, $n=9$ и Pfizer, $n=14$) или вылечились от инфекции SARS-CoV-2 ($n=3$), было показано, что вакцинация приводит к значительному увеличению уровней IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем ($p<0,0001$). Обнаружены значительно более высокие уровни антител IgA, специфичных к белку рецепторного домена SARS-CoV-2, в образцах грудного молока, собранных после первой и второй доз обеих вакцин ($p<0,01$), с сохранением высоких титров через 4 нед. после второй дозы [38]. Однако необходимо продолжить крупные исследования, чтобы оценить влияние этих вакцин на исходы кормления грудью и здоровье младенцев. Минздрав России разрешил вакцинацию против SARS-CoV-2 матерей, кормящих грудью, вакциной «Спутник V» («Гам-КОВИД-Вак») согласно изменению, внесенному в инструкцию к «Гам-КОВИД-Вак» 15 октября 2021 г. (опубликовано <https://www.interfax.ru/russia/799231>).

Заключение

Вакцинация беременной женщины и матери, кормящей грудью, должна рассматриваться индивидуально в ходе консультации лечащим врачом. Чтобы помочь осознанно принять реше-

ние, им должна быть предоставлена информация о рисках тяжелого течения COVID-19, вероятных преимуществах вакцинации в имеющейся эпидемиологической обстановке и временных лимитированных данных о безопасности вакцин для беременных и кормящих женщин.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.

Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.

Authors' contributions: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Conflict of Interest: the authors declare that they have no conflict of interest.

Publisher's Note: *Pediatrics* LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Kostinov M.P.  0000-0002-1382-9403

Kvasova M.A.  0000-0002-2244-0256

Tarasova A.A.  0000-0002-2591-6571

Kozlova E.M.  0000-0002-1173-2130

Novopoltseva E.G.  0000-0001-8492-1509

Список литературы

1. Костинов М.П. Иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2 как основа для выбора патогенетической терапии. *Иммунология*. 2020; 41 (1): 83–91 doi: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-83-91.
2. Костинов М.П., Свитич О.А., Маркелова Е.В. Потенциальная иммунопрофилактика COVID-19 у групп высокого риска инфицирования. Временное пособие для врачей. М.: МДВ, 2020: 64. ISBN: 978-5-906748-18-8.
3. Костинов М.П. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020: 112. ISBN 978-5-906748-06-5.
4. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний. Руководство для врачей. 3-е изд. М.: Группа МДВ, 2018: 143.
5. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 2-е изд. М.П. Костинов, А.Г. Чучалин, ред. М.: Группа МДВ, 2018: 304.
6. Костинов М.П. Вакцинация взрослых – от стратегии к тактике. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2020: 248.
7. Reale SC, Lumbreras-Marquez MI, King CH, Burns SL, Fields KG, Diouf K, et al. Patient characteristics associated with SARS-CoV-2 infection in parturients admitted for labour and delivery in Massachusetts during the spring 2020 surge: A prospective cohort study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2021 Jan; 35 (1): 24–33. doi: 10.1111/pe.12743.
8. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al.; ISARIC4C investigators. Features of 20133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020 May 22; 369: m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.
9. Lokken EM, Huebner EM, Taylor GG, Hendrickson S, Vanderhoeven J, Kachikis A. Disease severity, pregnancy outcomes and maternal deaths among pregnant patients with SARS-CoV-2 infection in Washington state. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021. doi: 10.1016/j.ajog.2020.12.1221.
10. Черданцев А.П., Костинов М.П., Кусельман А.И. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных. Руководство для врачей. М.: Группа МДВ, 2014: 112.
11. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. М.П. Костинов, А.Г. Чучалин, ред. М.: ООО АТМО, 2016: 128.
12. Sculli MA, Formoso G, Sciaccia L. COVID-19 vaccination in pregnant and lactating diabetic women. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2021 Jun 30; 31 (7): 2151–2155. doi: 10.1016/j.numecd.2021.04.012. Epub 2021 Apr 24.
13. Nicola Voudsen, Rema Ramakrishnan, Kathryn Bunch, Edward Morris, Nigel Simpson, Christopher Gale, et al. Impact of SARS-CoV-2 variant on the severity of maternal infection and perinatal outcomes: Data from the UK Obstetric Surveillance System national cohort. *MedRxiv.* 2021.07.22.21261000. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.22.21261000>.
14. Elizabeth AN Wastnedge, Rebecca M Reynolds, Sara R van Boeckel, Sarah J Stock, Fiona C Denison, Jacqueline A Maybin, Hilary OD. Critchley. Pregnancy and COVID-19. *Physiol. Rev.* 2021 Jan 1; 101 (1): 303–318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020.
15. Pique-Regi R, Romero R, Tarca AL, Luca F, Xu Y, Alazizi A. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2? *Elife.* 2020; 9: 1–15. doi: 10.7554/ELIFE.58716.
16. Edlow AG, Li JZ, Collier ARY, Atyeo C, James KE, Boatman AA. Assessment of maternal and neonatal SARS-CoV-2 viral load, transplacental antibody transfer, and placental pathology in pregnancies during the COVID-19 pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (12): e2030455. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30455.
17. Alexandre J. Vivanti, Christelle Vauloup-Fellous, Sophie Prevot, Veronique Zupan, Cecile Suffee, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nature Communications.* 2020; 11: 3572. doi: 10.1038/s41467-020-17436-6.
18. Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits, and recommendations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021; 224 (5): 484–495. doi: 10.1016/j.ajog.2021.01.022.
19. Song D, Prah M, Gaw SL, Narasimhan S, Rai D, Huang A, et al. Passive and active immunity in infants born to mothers with SARS-CoV-2 infection during pregnancy: Prospective cohort study. *medRxiv.* 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.05.01.21255871>.
20. Шмитько А.Д., Костинов М.П., Полищук В.В., Сависько А.А. Факторы, влияющие на уровень трансплацентарных антител к вирусу кори у новорожденных. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98 (2): 64–68. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-64-68.
21. Шмитько А.Д., Костинов М.П., Полищук В.В., Сависько А.А., Васильева Г.В. Роль факторов ангиогенеза в трансплацентраной передаче антител к вирусу кори. *Медицинская иммунология.* 2019; 21 (5): 877–884. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41478465>.
22. Шмитько А.Д., Костинов М.П., Полищук В.В., Сависько А.А., Черданцев А.П., Бочарова И.И. Особенности внутриутробной передачи IgG-антител к вирусам кори, краснухи, эпидемического паротита от матери новорожденному при физиологическом течении беременности и при беременности, осложненной плацентарной недостаточностью. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (1): 52–57. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-1-52-57.
23. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020; 370: m3320 doi: 10.1136/bmj.m3320.
24. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021; 193 (16): E540–E548. doi: 10.1503/cmaj.202604.
25. Адамян Л.В., Вечорко В.И., Коньшева О.В., Харчен

ко Э.И. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2021; 27 (3): 70–77. <https://doi.org/10.17116/repro20212703170>.

26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Version 14: Published Wednesday 25 August. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2021-08-25-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v14>.

27. World Health Organization. (2021). COVID-19 vaccines: safety surveillance manual: module on safety surveillance of COVID-19 vaccines in pregnant and breastfeeding women. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/342538>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

28. Centers for Disease Control and Prevention. V-safe COVID-19 Vaccine Pregnancy Registry. 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafepregnancyregistry.html>.

29. Gray KJ, Bordt EA, Atyeo C, Deriso E, Akinwunmi B, Young N, et al. Coronavirus disease 2019 vaccine response in pregnant and lactating women: a cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2021 Sep; 225 (3): 303.e1–303.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2021.03.023.

30. Костинов М.П., Черданцев А.П., Савицько А.А. и др. Истинные и ложные реакции на введение вакцины против гриппа у беременных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2011; 10 (6): 44–48.

31. Черданцев А.П., Костинов М.П., Шмитько А.Д., Черданцева А.А. Вакцинация беременных против управляемых инфекций респираторного тракта. Журнал инфектологии. 2020; 12 (2): 30–37. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-30-37>.

32. T. Shimabukuro, Shin Y. Kim, Tanya R. Myers, Pedro L. Moro, Titilope Oduyebo, Lakshmi Panagiotakopoulos, et al.

Preliminary findings of mRNA COVID-19 vaccine safety in pregnant persons. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384: 2273–2282. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.

33. Goldshtein I, Nevo D, Steinberg DM, Rotem RS, Gorfine M, Chodick G, et al. Association between BNT162b2 vaccination and incidence of SARS-CoV-2 infection in pregnant women. *JAMA.* 2021; 328: 728–735. doi: 10.1001/jama.2021.11035.

34. Collier AY, McMahan K, Yu J, Tostanoski LH, Aguayo R, Ansel J, et al. Immunogenicity of COVID-19 mRNA Vaccines in Pregnant and Lactating Women. *JAMA.* 2021 Jun 15; 325 (23): 2370–2380. doi: 10.1001/jama.2021.7563.

35. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccines While Pregnant or Breastfeeding. Updated Dec. 6, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/pregnancy.html>.

36. <https://grls.rosminzdrav.ru> [интернет]. Государственный реестр лекарственных препаратов. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гам-КОВИД-Вак. ЛП – 006395. Изменение № 10. Дата внесения изменения 25.05.2021. [Доступ от 20.12.2021]. Доступ по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d85c1ea-a7f8-43e5-8975-a4827ee5d88a&t=

37. Academy of Breastfeeding Medicine Considerations for COVID-19 vaccination in lactation. ABM Statement. <https://abm.memberclicks.net/abm-statement-considerations-for-covid-19-vaccination-in-lactation>.

38. Yarden Golan, Mary Prael, Arianna Cassidy, Alan HB Wu, Unurzul Jigmeddagva, Christine Y Lin, et al. Immune response during lactation after anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine. *medRxiv.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21253241>.

© Украинцев С.Е., Овсянников Д.Ю., 2022

DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-134-139
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-134-139>

С.Е. Украинцев^{1,2}, Д.Ю. Овсянников¹

ВАЖНОСТЬ УРОКОВ ПЕРВЫХ МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ: ЧЕМУ МОГУТ НАУЧИТЬ МЛАДЕНЧЕСКИЕ КОЛИКИ ЭНТЕРАЛЬНУЮ И ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ РЕБЕНКА?

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ²ООО «Нестле – Россия», г. Москва, РФ



В статье рассматриваются некоторые механизмы, лежащие в основе долгосрочных негативных последствий младенческих коликов (МК) для здоровья ребенка. Особое внимание уделено влиянию нарушений состава кишечной микробиоты, лежащих в основе формирования МК, на функционирование энтеральной и центральной нервной системы. Приводятся данные о возможности эффективной профилактики МК, способной увеличить шансы ребенка на здоровое будущее.

Ключевые слова: дети, энтеральная нервная система, центральная нервная система, обучение, младенческие колики, кишечная микробиота.

Цит.: С.Е. Украинцев, Д.Ю. Овсянников. Важность уроков первых месяцев жизни: чему могут научить младенческие колики энтеральную и центральную нервную систему ребенка? *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101 (1): 134–139.

Контактная информация:

Украинцев Сергей Евгеньевич – асс. каф. педиатрии Медицинского института Российского Университета Дружбы Народов, Медицинский директор ООО «Нестле Россия»
Адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: (917) 502-31-95
doctorsergey@mail.ru
Статья поступила 12.10.21
Принята к печати 24.01.22

Contact Information:

Ukraintsev Sergey Evgenievich – Assis., Department of Pediatrics, Medical Institute, People's Friendship University of Russia, Medical Director,
«Nestle Food» LLC
Address: 6 Miklukho-Maclay ul., Moscow, 117198, Russia
Phone: (917) 502-31-95
doctorsergey@mail.ru
Received on Oct. 12, 2021
Submitted for publication on Jan. 24, 2022