Маркеры гуморального иммунитета к вирусам гриппа у беременных

Кригер Е.А.,
Самодова О.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000, г. Архангельск, Российская Федерация

Беременные составляют группу высокого риска по тяжелому течению гриппа и развитию осложнений, которые могут заканчиваться неблагоприятно как для самой женщины, так и для ребенка.

Цель исследования – оценка маркеров гуморального иммунитета к вирусам гриппа среди беременных как предиктора защищенности от данной инфекции их детей первых месяцев жизни.

Материал и методы. Проведен мониторинг напряженности гуморального иммунитета к вирусам гриппа А и В с участием 96 беременных, проживающих в Архангельской области. Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Немногим более 20% женщин получили вакцинацию против гриппа до наступления беременности. Ни одна из них не была привита во время беременности. В анамнезе большинство (61,5%) отметили перенесенный ранее грипп. Более половины участниц исследования (54,2%) имели иммуноглобулины класса G к вирусам гриппа, причем 45,8% имели антитела к вирусам гриппа А и В, 6,3% – только к вирусу типа А, а 2,1% – только к вирусу типа В. Почти половина (45,8%) обследованных беременных не имели антител ни к одному вирусу гриппа (серонегативные). Доля серонегативных к вирусам гриппа беременных не различалась в зависимости от возраста, гравидности и срока беременности. Среди женщин, получивших вакцинацию при планировании беременности, на момент обследования 85% имели защитный уровень антител к гриппу А и 80% – к гриппу В.

Заключение. Немногим менее половины беременных не имели антител к вирусам гриппа. Данная категория обследованных относится к группе риска заболевания гриппом во время беременности. Дети серонегативных женщин не получают пассивного иммунитета против гриппа от матери и будут уязвимы к данной инфекции с момента рождения.

Финансирование. Исследование проведено за счет средств гранта Министерства образования и науки Архангельской области, полученного по итогам регионального конкурса научных проектов «Молодые ученые Поморья» 2019 г.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста – Кригер Е.А.; концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи – Самодова О.В.

Для цитирования: Кригер Е.А., Самодова О.В. Маркеры гуморального иммунитета к вирусам гриппа у беременных // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 1. С. 24–28. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-24-28>

Статья поступила в редакцию 14.07.2020. Принята в печать 28.12.2020.

Ключевые слова:

грипп, беременность, антитела, серопревалентность

Markers of humoral immunity to influenza viruses in pregnant women

Krieger E.A.,
Samodova O.V.

Northern State Medical University, 163000, Arkhangelsk, Russian Federation

Pregnant women have a high risk of severe and complicated influenza, that may lead to unfavorable consequences for both mother and baby.

The aim – to assess humoral immunity to influenza among pregnant women, a predictor of infant protection against influenza.

Material and methods. We performed seroprevalence survey for antibodies to influenza viruses including 96 pregnant women, living in Arkhangelsk Region. Person's χ^2 test was used to reveal factors associated with seronegative status.

Keywords:

influenza, pregnancy, antibody, seroprevalence

Results. A little more than 20% of women were immunized before pregnancy. No one was immunized during pregnancy. Most of the pregnant women mentioned they had natural exposure to influenza (61.5%). More than half of the participants (54.2%) had immunoglobulins G to influenza viruses with 45.8% of women had antibodies to influenza viruses A and B, 6.3% had immunoglobulins G to influenza A viruses only, and 2.1% – to influenza B viruses only. Seronegative results were obtained in 45.8%. The percentage of pregnant women seronegative to influenza B virus was higher than the proportion of participants susceptible to influenza A virus. Age, gravity, and gestational age were not associated with seronegative status.

Conclusion. Slightly less than half of pregnant women did not have antibodies to influenza viruses. This category of study participants is the risk group of influenza during pregnancy. Children of seronegative women will not receive passive immunity against influenza from their mothers and will be vulnerable to this infection from birth.

Funding. The study was carried out funded by the grant from the Ministry of Education and Science of the Arkhangelsk Region, received as a result of the regional competition of scientific projects “Young Scientists of Pomerania” in 2019.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Contribution. Collection and processing of material, statistical data processing, text writing – Krieger E.A.; concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article – Samodova O.V.

For citation: Krieger E.A., Samodova O.V. Markers of humoral immunity to influenza viruses in pregnant women. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2021; 10 (1): 24–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-1-24-28> (in Russian)

Received 14.07.2020. **Accepted** 28.12.2020.

Беременные составляют группу высокого риска тяжелого течения гриппа и развития осложнений, которые часто заканчиваются неблагоприятно как для самой женщины, так и для ребенка [1]. В период эпидемии, вызванной вирусом гриппа A/California/7/2009(H1N1), более 60% заболевших гриппом беременных в России нуждались в интенсивной терапии. Показатель летальности в этой группе составил 0,22–0,3% от общего числа беременных, что привело к повышению материнской смертности в 2009 г. до 15,8%. Большинство неблагоприятных исходов регистрировали в III триместре беременности [1–6].

Среди беременных, заболевших гриппом, выявлена высокая частота самопроизвольных выкидышей (до 25–50%), преждевременных родов (до 15–20%), плацентарной недостаточности с многоводием (до 8–10%), хронической гипоксии и синдрома задержки роста плода (до 7–10%), эмбриофетопатий (до 3–7%) [2–6].

Установлено, что дети женщин, переболевших гриппом в I триместре беременности, в 5 раз чаще имеют врожденные пороки развития, чем дети от матерей, болевших гриппом во II или в III триместре беременности. Наиболее часто у детей данной группы описывают такие пороки развития, как микроцефалия, анэнцефалия, мозговая грыжа, врожденные пороки сердца, дефекты мягкого и твердого неба [2–6].

Среди младенцев, родившихся от беременных, переболевших гриппом, смертность составляет 39 на 1000 рожденных детей, что значительно превышает таковой показатель среди детей, рожденных женщинами, не болевшими гриппом во время беременности (7 на 1000 рожденных детей) [1]. Высокая перинатальная смертность обусловлена

осложнениями гриппа у беременной на поздних сроках гестации, влиянием вируса гриппа на плод, преждевременными родами [2–6].

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, наиболее эффективным способом профилактики гриппа у беременных является вакцинация, которая в соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» проводится вне зависимости от срока беременности¹ [7].

Вакцинация во время беременности предотвращает 9 из 10 госпитализаций детей до 6 мес, поскольку дети женщин, имеющих защитный уровень антител к циркулирующим вирусам гриппа, получают пассивный противоинфекционный иммунитет, защищающий их от заболевания гриппом в первые месяцы жизни [8]. Таким образом, вакцинация беременных направлена, с одной стороны, на профилактику гриппа у женщины, связанных с ним осложнений и летальных исходов, с другой – на предотвращение гриппа в группе детей до 6 мес, не подлежащих вакцинации против этой инфекции.

Цель – оценка маркеров гуморального иммунитета к вирусам гриппа среди беременных как предиктора защищенности от данной инфекции детей первых месяцев жизни.

Материал и методы

В мониторинге напряженности гуморального иммунитета к вирусам гриппа А и В приняли участие 96 беременных, посещавших женскую консультацию ГБУЗ АО «Архангельская городская клиническая поликлиника № 1». Все участницы

¹ Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Вакцинация беременных против гриппа» (2014): «Врач должен рекомендовать вакцинацию против гриппа всем женщинам во II и III триместрах беременности. В то же время, если существует высокий риск заболеть гриппом, связанный с неблагоприятной эпидемической ситуацией, прививку можно выполнить беременным в I триместре гестации». – Примеч. ред.

подписали информированное согласие и заполнили анонимный опросник, включающий информацию о возрасте, количестве беременностей (гравидности), сроке настоящей беременности, а также данные о вакцинации против гриппа или перенесенном заболевании. Взятие венозной крови для серологического исследования проводили одновременно с регламентированным обследованием беременных, дополнительных инвазивных вмешательств не требовалось. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (протокол № 08/11-18 от 28.11.2018).

Определение концентрации иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG) к вирусам гриппа А и В проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России методом непрямого иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов INFLUENZA A ELISA IgG/IgM и INFLUENZA B ELISA IgG/IgM («БиоХимМак», Россия). Для интерпретации результатов исследования согласно инструкции рассчитывали индекс антител с учетом оптической плотности образцов. При значениях индекса антител менее 9 образцы рассматривали как не содержащие антитела (IgM или IgG) к вирусам гриппа (отрицательный результат), показатели в диапазоне от 9 до 11 расценивали как сомнительный результат. Образцы с индексом антител более 11 интерпретировали как содержащие высокую концентрацию антител (IgM или IgG) к вирусам гриппа (положительный результат).

Качественные признаки представлены в абсолютных числах с указанием частот (%). Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Нормальность распределения количественных данных определяли по критерию Колмогорова–Смирнова. Способом их представления выбрана медиана (1-й и 3-й квартили) – Me (Q1; Q3).

Результаты

Медиана возраста беременных, принявших участие в исследовании, составила 29 (26; 33) лет. У 40,6% участниц обследование на антитела к вирусам гриппа проводили в I триместре беременности, у 28,1% – во II, у 31,3% – в III. В среднем срок беременности на момент исследования составил 18 (12; 29) нед. Доля первобеременных – 37,9%, 2-ю беременность вынашивали 27,4%, 3-ю и последующие – 37,4% женщин.

В течение года до наступления беременности вакцинацию против гриппа получили 20,8% беременных. Ни одна из

Частота выявления антител класса IgG к вирусам гриппа А и В среди беременных, %

них не была привита во время беременности. Перенесенный ранее грипп отметили в анамнезе 61,5% женщин.

Все женщины на момент обследования не имели признаков респираторной инфекции, антитела класса IgM к вирусам гриппа отсутствовали у всех участниц. Антитела класса IgG к вирусам гриппа обнаружены у 54,2% беременных, причем 45,8% обследованных имели антитела к вирусам гриппа А и В, 6,3% – только к вирусу гриппа А, 2,1% – только к вирусу гриппа В. Около половины (45,8%) беременных не имели антител ни к одному вирусу гриппа (серонегативные). Доля беременных, серонегативных к вирусу гриппа В, была несколько выше (47,4%), чем удельный вес серонегативных к вирусу гриппа А (37,5%) (см. рисунок), различия статистически не значимы. Среди женщин, получивших вакцинацию при планировании беременности, на момент обследования 85% имели защитный уровень антител к гриппу А и 80% – к гриппу В.

Доля серонегативных к гриппу беременных не различалась в зависимости от возраста, гравидности и срока беременности (см. таблицу).

Среди опрошенных 9 (9,4%) беременных сообщили, что не планируют прививать своего будущего ребенка в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Из этой группы 2 привиты против гриппа в течение года до наступления беременности, но антитела (IgG) к вирусам гриппа обнаружены у 8 (88,9%). Среди беременных, негативно настроенных в отношении вакцинации их детей, преобладали женщины старше 30 лет (66,7%). В группе женщин, не планирующих прививать детей, в равной степени были представлены как первобеременные (37,5%), так и, вынашивающие 3-ю и последующие беременности (37,5%).

Обсуждение

Изучение маркеров гуморального иммунитета к вирусам гриппа у беременных показало, что более половины (54,2%) женщин, проживающих в Архангельске, имели условно-защитные титры антител к вирусам гриппа А и В, а их новорожденных можно считать защищенными в течение первых месяцев жизни от заболевания гриппом, обусловленным этими серотипами вируса. Известно, что серопозитивные беременные трансплацентарно передают ребенку IgG-антитела, причем концентрация антител в пуповинной крови, как правило, превышает их уровень в сыворотке крови матери. Уровень антител в сыворотке крови ребенка постепенно снижается в течение первых 60 дней после рождения. В то же время иммуноглобулины класса А, получаемые с грудным молоком, обеспечивают более продолжительную защиту младенца [9, 10].

Удельный вес серонегативных беременных в данном исследовании составил 45,8%, что ниже показателей, полученных в подобных исследованиях, проведенных в других странах (56–76%) [10, 11]. Доля беременных, серонегативных к вирусу гриппа В (47,4%), была несколько выше, чем к вирусу гриппа А (37,5%). Несмотря на то что различия не статистически значимы, полученные результаты сопоставимы с данными Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополу-

Характеристика наблюдаемой группы беременных

Показатель	Результаты определения IgG антител к вирусу гриппа		p
	выявлены IgG хотя бы к одному типу вирусов гриппа, абс, (%)	отсутствуют IgG к вирусам гриппа, абс, (%)	
Возраст, годы			
18–29	20 (40,8)	29 (59,2)	0,31
≥30	24 (51,1)	23 (48,9)	
Срок беременности, нед			
1–12	21 (53,8)	18 (46,2)	0,33
13–27	10 (37,0)	17 (63,0)	
28–41	12 (40,0)	18 (60,0)	
Количество беременностей (гравидность)			
1	16 (43,2)	21 (56,8)	0,63
2	14 (53,8)	12 (46,2)	
≥3	14 (42,4)	19 (57,6)	

чия человека по Архангельской области о том, что в 2019 г. в структуре заболеваемости гриппом преобладали вирусы гриппа А – 66,5%, доля вируса группы В составила 33,5%.

Исследования, проведенные в разных странах после пандемии гриппа A/California/7/2009(H1N1), выявили наличие антител к вирусу гриппа А у 93,8–98,6% беременных [9, 12]. В межэпидемический период доля серопозитивных людей снижается, а ее величина зависит в том числе от охвата населения прививками против гриппа. Удельный вес серопозитивных беременных (54,2%) соответствует охвату населения Архангельской области вакцинацией против гриппа, который в 2019 г., по данным Управления Роспотребнадзора по Архангельской области, составил 49,7% всего населения области [13].

Отношение к вакцинации против гриппа беременных во многом определяется позицией терапевтов и гинекологов, их уверенностью в безопасности и эффективности вакцинации. Согласно результатам исследований, проведенных другими авторами, 36% медицинских работников считают ненужной вакцинацию против гриппа во время беременности, недооценивая опасности самой инфекции для беременной и ее будущего ребенка [14]. Опрос женщин на разных сроках беременности показал, что лишь 20,8% женщин были привиты против гриппа, ни одна из них не была вакцинирована во время беременности. Известно, что наиболее частыми причинами отказа от вакцинации против гриппа во время беременности были сомнения в безопасности вакцин (41,8%) [14].

Только 20,8% обследованных женщин получили вакцинацию до наступления беременности. В то же время 9,4% женщин сообщили, что не планируют прививать своего будущего ребенка согласно Национальному календарю профилактических прививок. Это свидетельствует о том, что вопросы иммунопрофилактики недостаточно обсуждаются при посещении женской консультации и при проведении дородового патронажа, что не способствует формированию приверженности вакцинации будущих родителей. Среди негативно настроенных в отношении вакцинации против гриппа преобладали женщины более старшего возраста, что сопоставимо с исследованиями, проведенными ранее [15].

Заключение

Удельный вес серопозитивных к вирусам гриппа беременных составил 54,2%, причем 45,8% числа обследованных имели специфические иммуноглобулины к вирусам гриппа А и В. Среди 96 участниц исследования ни одна женщина не была привита от гриппа во время беременности. Доля серонегативных к антигенам вирусов гриппа беременных не различалась в зависимости от возраста и срока беременности. Серонегативные женщины (45,8%) составляют группу риска по заболеванию гриппом во время беременности. При отсутствии специфического гуморального иммунитета к гриппу у матерей дети не получают пассивного иммунитета к данной инфекции и будут восприимчивы к гриппу с момента рождения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кригер Екатерина Анатольевна (Ekaterina A. Krieger)* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация

E-mail: kate-krieger@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5179-5737>

Самодова Ольга Викторовна (Olga V. Samodova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, Архангельск, Российская Федерация

E-mail: ovsamodova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6730-6843>

* Автор для корреспонденции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Jamieson D.J. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // *Lancet*. 2009. Vol. 374. P. 451–458.
2. Van Kerkhove M.D., Van De Maele K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A., Donnelly C.A. et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A(H1N1) infection: a global pooled analysis // *PLoS Med*. 2011. Vol. 8, N 7. P. 100–105.
3. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных / под ред. О.И. Киселева. Санкт-Петербург: НП-Принт, 2014. 80 с.
4. Тарбаева Д.А. Клиническое течение и исходы гриппа А (H1N1) 2009 у беременных // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2011. № 4. 71–76.
5. Тарбаева Д.А. Акушерские и перинатальные исходы беременности, осложненной острой респираторной инфекцией во втором триместре гестации // *Акушерство и гинекология*. 2012. № 2. С. 67–71.
6. Legge A., Dodds L., MacDonald N.E., Scott J., McNeil S. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes // *CMAJ*. 2014. Vol. 186. P. 157–164.
7. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. World Health Organization [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/immunization/newsroom/newsstory_seasonal_influenza_vaccination_pregnancy/en/ (date of access June 16, 2020)
8. Benowitz I., Esposito D.B., Gracey K.D., Shapiro E.D., Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants // *Clin. Infect. Dis*. 2010. Vol. 51. P. 1355–1361.
9. Wutzler P., Schmidt-Ott R., Hoyer H., Sauerbrei A. Prevalence of influenza A and B antibodies in pregnant women and their offspring // *J. Clin. Virol*. 2009. Vol. 46. P. 161–164.
10. Cowling B.J., Perera R.A.P.M., Fang V.J., Chu D.K.W., Hui A.P.W., Yeung A.P.C. et al. Maternal antibodies against influenza in cord blood and protection against laboratory-confirmed influenza in infants // *Clin. Infect. Dis*. 2020. Vol. 71, N 7. P. 1741–1748. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1058>
11. Anjorin A., Oyefolu A.O.B., Omilabu S.A. Seasonal influenza virus infection among unvaccinated pregnant women in Lagos, Nigeria // *Int. J. Infect. Dis*. 2018. Vol. 73. P. 368.
12. Ushakumari A., Suseela M.S., Haridasan R.K. Seroprevalence of pandemic H1N1 influenza among pregnant women in Kerala, India // *JEMDS*. 2017. Vol. 6, N 31. P. 2533–2536.
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Архангельской области в 2019 году: Государственный доклад / под ред. Р.В. Бузинова. Архангельск, 2020. 148 с.
14. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н., Поздняков А.А., Брусина Е.Б., Зуева Л.П. и др. Отношение беременных и медицинских работников к вакцинации против гриппа // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017. Т. 16, № 1. С. 55–61.
15. Кригер Е.А., Самодова О.В., Пастбина И.М. Вакцинопрофилактика инфекций у детей: отказы родителей и их причины // *Вопросы практической педиатрии*. 2018. Т. 13, № 1. С. 21–26.

REFERENCES

1. Jamieson D.J. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*. 2009; 374: 451–8.
2. Van Kerkhove M.D., Van De Maele K.A., Shinde V., Jaramillo-Gutierrez G., Koukounari A., Donnelly C.A., et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A(H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011; 8 (7): 100–5.
3. Kiselev O.I. (eds.). Guidelines for diagnosis, treatment and prevention of influenza in pregnant women. Saint-Petersburg: NP-Print, 2014: 80 p. (in Russian)
4. Tarbaeva D.A. The clinical course and outcomes of influenza A (H1N1) 2009 in pregnant women. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2011; (4): 71–6. (in Russian)
5. Tarbaeva D.A. Obstetric and perinatal outcomes of pregnancy complicated by acute respiratory infection in the second trimester of gestation. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2012; (2): 67–71. (in Russian)
6. Legge A., Dodds L., MacDonald N.E., Scott J., McNeil S. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes. *CMAJ*. 2014; 186: 157–64.
7. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. World Health Organization [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/immunization/newsroom/newsstory_seasonal_influenza_vaccination_pregnancy/en/ (date of access June 16, 2020)
8. Benowitz I., Esposito D.B., Gracey K.D., Shapiro E.D., Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010; 51: 1355–61.
9. Wutzler P., Schmidt-Ott R., Hoyer H., Sauerbrei A. Prevalence of influenza A and B antibodies in pregnant women and their offspring. *J Clin Virol*. 2009; 46: 161–4.
10. Cowling B.J., Perera R.A.P.M., Fang V.J., Chu D.K.W., Hui A.P.W., Yeung A.P.C., et al. Maternal antibodies against influenza in cord blood and protection against laboratory-confirmed influenza in infants. *Clin Infect Dis*. 2020; 71 (7): 1741–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1058>
11. Anjorin A., Oyefolu A.O.B., Omilabu S.A. Seasonal influenza virus infection among unvaccinated pregnant women in Lagos, Nigeria. *Int J Infect Dis*. 2018; 73: 368.
12. Ushakumari A., Suseela M.S., Haridasan R.K. Seroprevalence of pandemic H1N1 influenza among pregnant women in Kerala, India. *JEMDS*. 2017; 6 (31): 2533–6.
13. Buzinov R.V. (ed.) The sanitary-epidemiological conditions in the Arkhangelsk region in 2019. State report. Arkhangel'sk, 2020: 148 p. (in Russian)
14. Briko N.I., Saltykova T.S., Gerasimov A.N., Pozdnyakov A.A., Brusina E.B., Zueva L.P., et al. Attitude of pregnant women and medical workers to vaccination against influenza. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika* [Epidemiology and Vaccine Prophylaxis]. 2017; 16 (1): 55–61. (in Russian)
15. Kriger E.A., Samodova O.V., Pastbina I.M. Vaccine prophylaxis against infections in children: parental refusals and their causes. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* [Problems of Practical Pediatrics]. 2018; 13 (1): 21–6. (in Russian)